

(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 0 815 861 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
07.01.1998 Patentblatt 1998/02(51) Int. Cl. 6: A61K 31/505, A61K 31/44,  
A61K 31/40, A61K 31/63,  
A61K 31/18, C07D 213/76,  
C07D 209/40, C07D 239/50,  
C07D 239/48, C07C 311/44,  
C07C 311/21

(21) Anmeldenummer: 97109984.1

(22) Anmeldetag: 19.06.1997

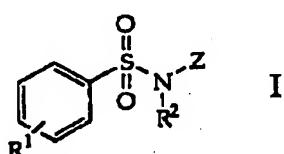
(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

- Godel, Thierry  
4056 Basel (CH)
- Riemer, Claus  
79110 Freiburg (DE)
- Stalgard, Andrew  
68400 Riedisheim (FR)

(30) Priorität: 28.06.1996 EP 96110462  
01.04.1997 EP 97105363(74) Vertreter: Poppe, Regina et al  
F.Hoffmann-La Roche AG  
Patent Department (PLP),  
124 Grenzacherstrasse  
4070 Basel (CH)(71) Anmelder:  
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
4070 Basel (CH)(72) Erfinder:  
• Bös, Michael  
4310 Rheinfelden (CH)

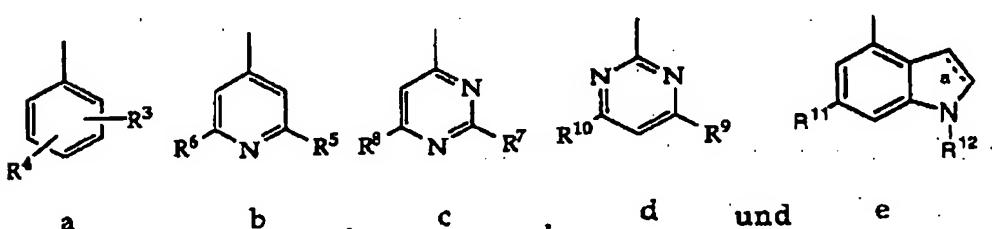
## (54) Sulfonamide und Ihre Verwendung

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

Z eine substituierte Phenyl-, substituierte Pyridyl-, substituierte Pyrimidyl- oder substituierte Indolylgruppe der Formeln a-e

R<sup>1</sup>

Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, Halogen oder Trifluor-

EP 0 815 861 A1

methyl;

R<sup>2</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, CF<sub>3</sub>, niederes Alkoxy oder Halogen;

R<sup>4</sup> Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy oder Halogen;

R<sup>6</sup> niederes Alkyl, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, Halogen oder CF<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylsulfanyl, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;

R<sup>8</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylsulfanyl, Halogen, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander niederes Alkoxy oder niederes Alkylamino;

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder Halogen;

R<sup>12</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl, und

a gegebenenfalls eine Doppelbindung bedeuten mit der Massgabe, dass R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> nicht gleichzeitig Methoxy bedeuten,

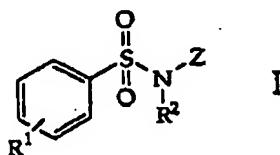
sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze als therapeutische Wirkstoffe gegen zentralnervöse Störungen bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I beziehungsweise ihre Verwendung als therapeutische Wirkstoffe.

5

10

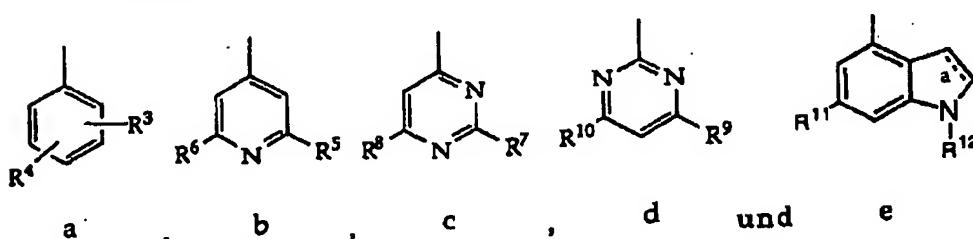


15

worin

Z eine substituierte Phenyl-, substituierte Pyridyl-, substituierte Pyrimidyl- oder substituierte Indolylgruppe der Formeln a-e

20



25

30

- R<sup>1</sup> Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl;
  - R<sup>2</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl;
  - R<sup>3</sup> Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, CF<sub>3</sub>, niederes Alkoxy oder Halogen;
  - R<sup>4</sup> niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen;
  - R<sup>5</sup> Wasserstoff, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy oder Halogen;
  - R<sup>6</sup> niederes Alkyl, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, Halogen oder CF<sub>3</sub>;
  - R<sup>7</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylsulfanyl, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;
  - R<sup>8</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benztamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylsulfanyl, Halogen, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;
  - R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander niederes Alkoxy oder niederes Alkylamino;
  - R<sup>11</sup> Wasserstoff oder Halogen;
  - R<sup>12</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl, und gegebenenfalls eine Doppelbindung bedeuten
- a mit der Massgabe, dass R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> nicht gleichzeitig Methoxy bedeuten, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

50

Die Formel I umfasst bekannte und noch neue Verbindungen.

Sowohl die an sich bereits bekannten als auch die neuen Verbindungen besitzen überraschenderweise eine selektive Affinität zu 5HT-6 Rezeptoren. Sie eignen sich somit zur Behandlung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen wie beispielsweise von Psychosen, Schizophrenie, manischen Depressionen ( Bryan L. Roth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 268, Seite 1409-1410 (1994) ), Depressionen ( David R. Sibley et al., Mol. Pharmacol., 43, Seite 320-327 (1993) ), neurologischen Störungen ( Anne Bourson et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 274, Seite 173-180 (1995) ; R. P. Ward et al., Neuroscience, 64, Seite 1105-1110 (1995) ), Gedächtnissstörungen, der Parkinson'schen Krankheit, der Amyotrophen Lateralsklerose, der Alzheimer'schen Krankheit und der Huntington'sche Krankheit ( Andrew J. Sleight et al.

al., Neurotransmissions, 11, Seite 1-5 (1995).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und von deren pharmazeutisch anwendbaren Salzen zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten der oben erwähnten Art bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel, die neuen Verbindungen der Formeln Ia<sub>1</sub>, Ia<sub>2</sub>, Ib<sub>1</sub>, Ib<sub>2</sub>, Ic<sub>1</sub>, Ic<sub>2</sub>, Id<sub>1</sub>, Id<sub>2</sub> und Ie oder deren pharmazeutisch anwendbare Salze als solche oder zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe, die Herstellung dieser neuen Verbindungen, Arzneimittel, enthaltend eine neue oder bekannte Verbindung der Formel I oder pharmazeutisch anwendbare Salze davon sowie die Herstellung solcher Arzneimittel.

Verbindungen der Formel I, worin Z ein substituierter Phenylrest ist, sind z. B. von R. Behnisch et al. in *Chemische Berichte*, 81, No. 4, Seite 297-306, (1947) beschrieben, beispielsweise Verbindungen mit Halogen-Substituenten am Phenylrest wie 4-Amino-N-(3,5-dichlor-phenyl)-benzolsulfonamid oder 4-Amino-N-(3,5-dibrom-phenyl)-benzolsulfonamid, oder Verbindungen mit Methyl-oder Methoxy-Substituenten am Phenylrest wie 4-Amino-N-(3,5-dimethyl-phenyl)-benzolsulfonamid oder 4-Amino-N-(3,5-dimethoxy-phenyl)-benzolsulfonamid. Die hier beschriebenen Sulfonamide besitzen eine Wirkung gegen Malaria.

J. L. Fedrick et al. beschreiben in *Journal of Org. Chem.*, 26, Seite 4715-4716, (1961) Fluorsulfanilanilide wie beispielsweise die Verbindung 4-Amino-N-(3,5-difluor-phenyl)-benzolsulfonamid sowie deren Herstellung und Verwendung als antibakterielle Mittel.

Ferner beschreibt J. K. Seydel in *Mol. Pharmacol.*, 2, Seite 259-265, (1966) die in vitro Aktivität einer Reihe von Sulfonamiden gegen *E. coli*.

Bergelm et al. beschreiben in *Journal of the American Chem. Soc.*, 69, Seite 583-587, (1947) die Herstellung einiger Aminosulfanilaniside als mögliche Antimalariamittel wie beispielsweise die Verbindung 4-Amino-N-(3-methoxy-phenyl)-benzolsulfonamid.

Keine der oben aufgeführten Veröffentlichungen erwähnen, dass Phenyl-benzolsulfonamide auch als wirksame Verbindungen zur Behandlung von neurologischen Störungen geeignet sein könnten.

Verbindungen der Formel I, worin Z ein substituierter Pyridinrest ist, sind beispielsweise von R. Urban et al. in *Helvetica Chimica Acta*, 47, Seite 363-377, (1964) beschrieben, beispielsweise die Verbindungen 4-Amino-N-(4,6-dimethoxy-pyridin-2-yl)-benzolsulfonamid, 4-Amino-N-(2-methoxy-6-brom-pyridin-3-yl)-benzolsulfonamid, 4-Amino-N-(2-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid oder 4-Amino-N-(2,6-dimethoxy-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid. Beschrieben wird die Herstellung von Aminomethoxypyridinen und Sulfanilamiden und deren antibakterielle Eigenschaften. Auch in dieser Veröffentlichung findet sich keinerlei Hinweis auf eine mögliche Wirkung gegen neurologische

Störungen.

Verbindungen der Formel I, worin Z ein substituierter Pyrimidinrest ist, sind z. B. von Bretschneider et al. in *Monatsschrift für Chemie*, 92, Seite 183-192, (1961) beschrieben. Es wird die Herstellung von 2,6-disubstituierten 4-Sulfanilamido-pyrimidinen beschrieben, beispielsweise von der Verbindung 4-Amino-N-(2,6-diethylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid. In *Monatsschrift für Chemie*, 95, Seite 207-213, (1964) beschreiben Bretschneider et al. weitere Synthesen zur Herstellung von 6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxypyrimidin.

W. Baker et al. beschreiben in *Journal of the American Chem. Soc.*, 69, Seite 3072-3078, (1947) die Herstellung von substituierten Sulfanilamido-pyrimidinen sowie deren mögliche Verwendung als antibakterielle Mittel, wie beispielsweise die Verbindung 4-Amino-N-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)-benzolsulfonamid.

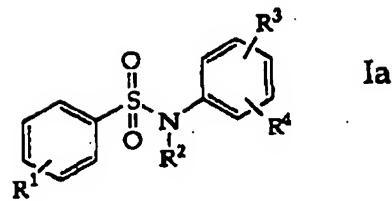
In der französischen Patentanmeldung FR 1 383 287 sind Sulfanilderivate von 2,6-disubstituierten Pyrimidinen beschrieben, wie beispielsweise die Verbindung 4-Amino-N-(2,6-bis-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid.

Keine dieser Veröffentlichungen erwähnt, dass Sulfonamide, die einen Pyrimidinrest tragen, auch als wirksame Verbindungen zur Behandlung von neurologischen Störungen geeignet sein könnten.

In der Internationalen Patentanmeldung WO 92/14456 wird ganz allgemein die Verwendung von Verbindungen, die eine primäre Aminogruppe tragen, zur Behandlung von neurologischen Störungen beschrieben. Eine Vielzahl verschiedener Verbindungsgruppen, wie zum Beispiel p-Aminobenzoësäuren, p-Aminophenylsäuren, Aminonikotinsäure, 2,3-diaminopropionsäure u.s.w. werden genannt. In dieser Aufzählung verschiedener Verbindungsgruppen werden u.a. auch Sulfanilamide und 1-Amino substituierte Derivate von Sulfanilamiden ( $\text{p-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHR}$ ) genannt. Die speziell genannte Verbindung 4-Amino-N-(2,6-dimethoxy-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wird mit Hilfe eines Disclaimers von der Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten der oben erwähnten Art Störungen ausgeschlossen.

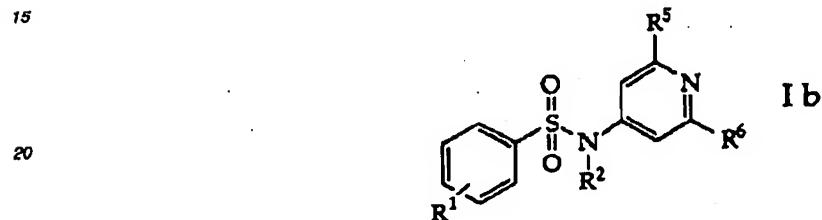
Die Verbindungen der Formel I umfassen folgende Gruppen:

a) Anilide der Formel Ia,



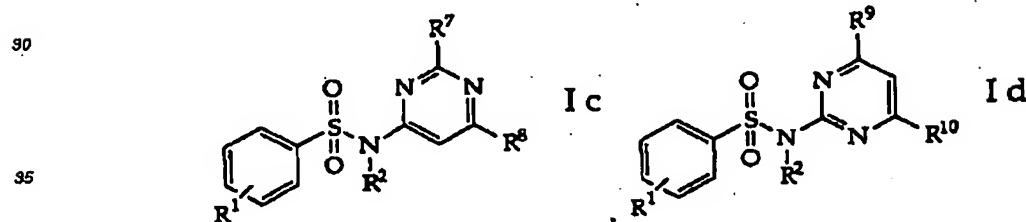
10        worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben;

b) Verbindungen der Formel Ib,



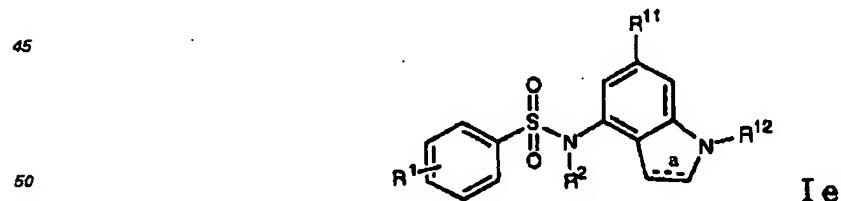
20        worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

c) Verbindungen der Formeln Ic und Id,



30        worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und

d) Verbindungen der Formeln Ie



40        worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und a die in Formel I angegebene Bedeutung haben.

45        Die folgenden Verbindungen der Formeln Ia, Ib, Ic, Id und Ie sind für eine Verwendung der oben beschriebenen Art besonders bevorzugt:

EP 0 815 861 A1

- 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(6-ethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
5 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
10 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-N-methyl-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
15 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(6-methylamino-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
20 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamide;  
25 4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid.  
30 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-chlor-benzolsulfonamid;  
35 4-Amino-N-(2-methyl-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(3,5-dimethoxy-phenyl)-benzenesulfonamide;  
4-Amino-N-(3,5-dichloro-phenyl)-benzenesulfonamide;  
40 4-Amino-N-(3,5-dibromo-phenyl)-benzenesulfonamide und  
4-Amino-N-(1H-indol-4-yl)-benzolsulfonamid.

40 Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Ausdruck "niederes Alkyl" bezeichnet Reste von 1 bis 7, vorzugsweise von 1 bis 4 Kohlenstoff-Atomen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl und t-Butyl.

Der Ausdruck "niederes Alkoxy" bezeichnet einen über ein Sauerstoffatom gebundenen niederen Alkylrest im

45 Sinne der vorstehenden Definition, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy und t-Butoxy.

Der Ausdruck "niederes Alkylamino" bezeichnet einen über eine NH-Gruppe gebundenen niederen Alkylrest im Sinne der vorstehenden Definition, wie beispielsweise Methylamino und Ethylamino.

Der Ausdruck "di-niederes Alkylamino" bezeichnet zwei gleiche oder verschiedene über ein Stickstoffatom gebundene niederen Alkylreste im Sinne der vorstehenden Definition, wie beispielsweise Dimethylamino, Diethylamino oder Methyl-ethyl-amino.

Der Ausdruck "niederes Alkylsulfanyl" bezeichnet einen über ein Schwefelatom gebundenen niederen Alkylrest im Sinne der vorstehenden Definition, wie beispielsweise Methylsulfanyl (-S-CH<sub>3</sub>) und Ethylsulfanyl (-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Der Ausdruck "Halogen" umfasst Fluor, Chlor, Brom und Jod.

55 In bezug auf Formel Ia sind die folgenden bekannten Verbindungen für die Anwendung als therapeutische Wirkstoffe bevorzugt bzw. besonders bevorzugt:

4-Amino-N-(3,5-dimethoxy-phenyl)-benzolsulfonamid.

EP 0 815 861 A1

4-Amino-N-(3,5-dichlor-phenyl)-benzolsulfonamid,

4-Amino-N-(3,5-dibrom-phenyl)-benzolsulfonamid.,

5 4-Amino-N-(3,5-dimethyl-phenyl)-benzolsulfonamid,

4-Amino-N-(3-methoxy-phenyl)-benzolsulfonamid.

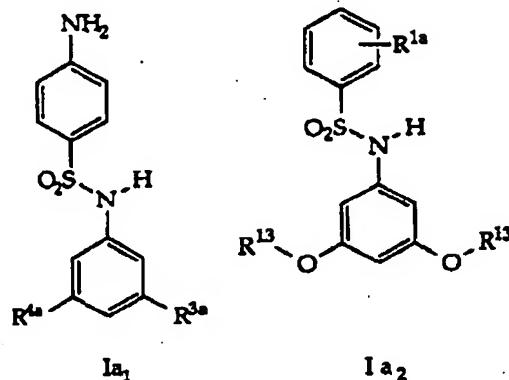
Neue Verbindungen der Formel Ia sind Verbindungen der Formeln Ia<sub>1</sub> und Ia<sub>2</sub>.

10

15

20

25



worin.

30 R<sup>1a</sup>: 3-Trifluormethyl, 3-Halogen oder 4-Halogen;

R<sup>3a</sup>: Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, Amino oder niederes Alkylamino;

R<sup>4a</sup>: Amino oder niederes Alkylamino und

R<sup>13</sup>: niederes Alkyl bedeuten,

35 mit der Einschränkung, dass wenn R<sup>4a</sup> Amino bedeutet, R<sup>3a</sup> von Wasserstoff verschieden ist,  
sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Bevorzugte neue Verbindungen der Formel Ia<sub>1</sub>, worin

40 R<sup>3a</sup>: Wasserstoff, Amino oder Methylamino;

R<sup>4a</sup>: Amino oder Methylamino bedeuten,

und deren Herstellung sind in den Beispielen 34-36 beschrieben.

Beispiel 37 beschreibt die Herstellung einer neuen Verbindung der Formel Ia<sub>2</sub>, worin R<sup>1a</sup> 3-Trifluormethyl und R<sup>13</sup>  
Methyl bedeutet.

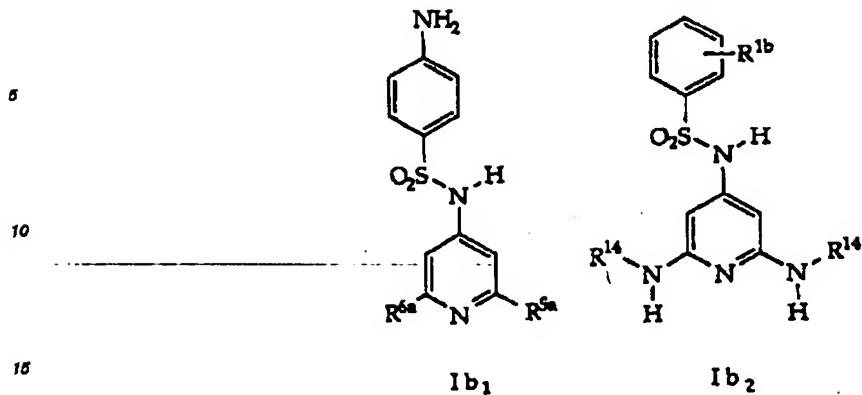
45 In bezug auf Formel Ib sind die folgenden bekannten Verbindungen für die Anwendung als therapeutische Wirk-  
stoffe bevorzugt:

4-Amino-N-(2,6-dimethoxy-pyridin-4-yl)-benzol-sulfonamid,

50 4-Amino-N-(2-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid.

Neue Verbindungen der Formel Ib sind Verbindungen der Formeln Ib<sub>1</sub> und Ib<sub>2</sub>.

55



20        worin

$R^{1b}$  4-Halogen, 3-Halogen oder 3-Trifluormethyl;

$R^{5a}$  Wasserstoff, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino oder Halogen;

$R^{6a}$  niederes Alkyl,  $CF_3$ , niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, oder Halogen und

25         $R^{14}$  niederes Alkyl bedeuten,

mit der Einschränkung, dass wenn  $R^{6a}$  Halogen bedeutet,  $R^{5a}$  von Wasserstoff verschieden ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Bevorzugte neue Verbindungen der Formel  $Ib_1$ , worin

30         $R^{5a}$  Wasserstoff, Methylamino, Ethylamino, di-Methylamino, Chlor oder Brom und  
 $R^{6a}$  Methyl, Methylamino, Ethylamino, di-Methylamino oder Brom bedeuten,

mit der Einschränkung, dass wenn  $R^{6a}$  Brom bedeutet,  $R^{5a}$  von Wasserstoff verschieden ist,

35        und deren Herstellung sind in den Beispielen 38 - 47, 51 und 53 beschrieben.

Bevorzugte neue Verbindungen der Formel  $Ib_2$ , worin

40         $R^{1b}$  4-Chlor, 3-Chlor oder 3-Trifluormethyl und

$R^{14}$  Methyl bedeuten,

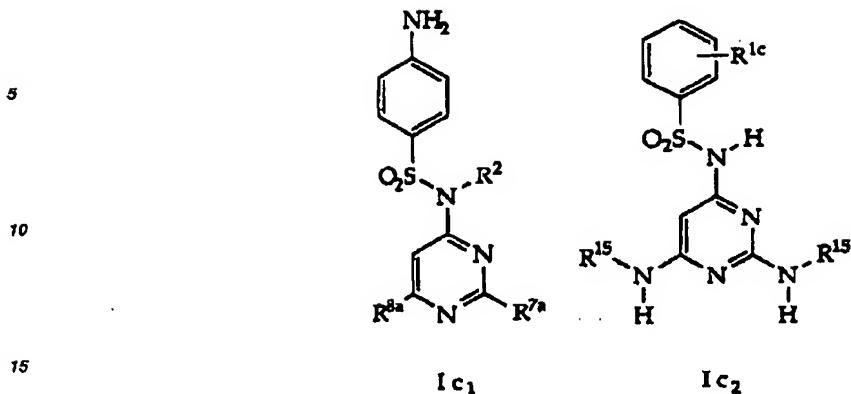
und deren Herstellung sind in den Beispielen 48 - 50 beschrieben.

Neue Verbindungen der Formel  $Ic$  sind Verbindungen der Formeln  $Ic_1$  und  $Ic_2$ .

45

50

55



20

worin

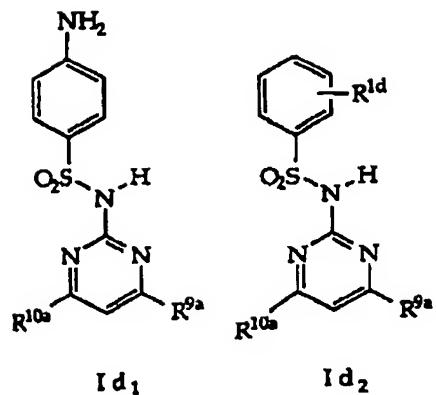
- $R^{1c}$  Wasserstoff, 4-Halogen, 4-niederes Alkyl, 3-Halogen, 3-Trifluormethyl;
  - $R^2$  Wasserstoff oder niederes Alkyl;
  - 25  $R^{7a}$  Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;
  - $R^{8a}$  Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl und
  - $R^{15}$  niederes Alkyl bedeuten,
  - 30 mit der Einschränkung, dass wenn  $R^{7a}$  di-niederes Alkylamino bedeutet,  $R^{8a}$  von niederm Alkoxy und von di-niederm Alkylamino verschieden ist,  
sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.
- Bevorzugte neue Verbindungen der Formel  $Ic_1$ , worin
- 35  $R^2$  Wasserstoff oder Methyl;
  - $R^{7a}$  Amino, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, iso-Propylamino, Dimethylamino, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;
  - $R^{8a}$  Amino, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Iso-Propylamino, Dimethylamino, Benzylamino, Methoxy, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl bedeuten,
  - 40 mit der Einschränkung, dass, wenn  $R^{7a}$  Dimethylamino bedeutet,  $R^{8a}$  von Dimethylamino und Methoxy verschieden ist,  
und deren Herstellung sind in den Beispielen 1 - 25 beschrieben.
- Bevorzugte neue Verbindungen der Formel  $Ic_2$ , worin
- 45  $R^{10}$  Wasserstoff, 4-Fluor, 4-Chlor, 4-Methyl, 4-tert. Butyl, 3-Chlor, 3-Trifluormethyl und
  - $R^{15}$  Methyl bedeuten,

und deren Herstellung sind in den Beispielen 27 - 33 beschrieben.

Neue Verbindungen der Formel  $Id$  sind Verbindungen der Formeln  $Id_1$  und  $Id_2$ .

50

55



20      worin

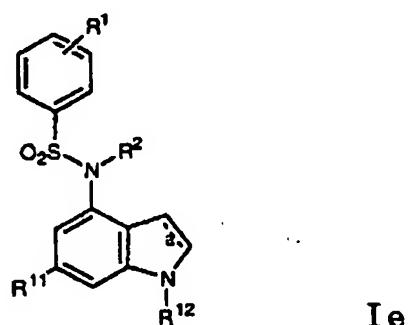
$\text{R}^{1\text{d}}$  3-Trifluormethyl, 4-Trifluormethyl, 3-Halogen oder 4-Halogen  
und  
 $\text{R}^{9\text{a}}$  und  $\text{R}^{10\text{a}}$  niederes Alkylamino bedeuten,

25      sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Beispiel 26 beschreibt die Herstellung einer neuen Verbindung der Formel  $\text{Id}_1$ , worin  $\text{R}^{9\text{a}}$  und  $\text{R}^{10\text{a}}$  Methylamino bedeuten.

Verbindungen der Formel Ie sind ebenfalls neu,

30



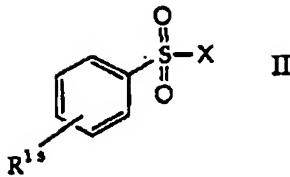
worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  und  $\alpha$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben.

Die Herstellung dieser neuen Verbindungen wird im Beispiel 52 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, soweit sie nicht bekannt und ihre Herstellung bereits beschrieben ist, können in an sich bekannter Weise aus einer Verbindung der Formel II hergestellt werden,

50

55



10

worin

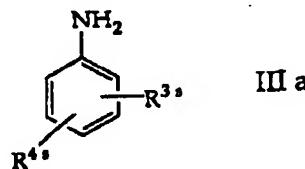
R&lt;sup&gt;1s&lt;/sup&gt; die für R&lt;sup&gt;1&lt;/sup&gt; angegebene Bedeutung hat oder geschütztes Amino und

15

X Halogen oder -NHY bedeuten, und Y für ein Alkalimetall, beispielsweise Natrium oder Kalium, steht, und zwar dadurch, dass man eine Verbindung der Formel II, in der X Halogen bedeutet,

20

a) mit einer Verbindung der Formel



30

worin

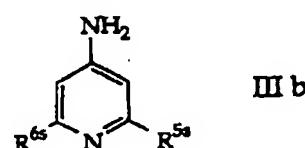
R&lt;sup&gt;3s&lt;/sup&gt; Wasserstoff, niederes Alkoxy, Halogen, geschütztes Amino oder geschütztes niederes Alkylamino und

35

R&lt;sup&gt;4s&lt;/sup&gt; geschütztes Amino oder geschütztes niederes Alkylamino bedeuten, umsetzt und die Aminoschutzgruppen abspaltet; oder

b) mit einer Verbindung der Formel

40



worin

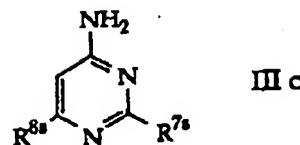
50

R&lt;sup&gt;5s&lt;/sup&gt; Halogen und

R&lt;sup&gt;6s&lt;/sup&gt; Halogen, niederes Alkyl oder CF&lt;sub&gt;3&lt;/sub&gt; bedeuten, umsetzt und das Reaktionsprodukt gegebenenfalls mit niedrigem Alkyamin oder di-niedrigem Alkyamin behandelt und die Aminoschutzgruppe abspaltet; oder

55

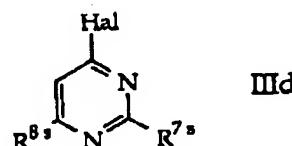
c) mit einer Verbindung der Formel



10  
worin

R<sup>7s</sup> Mercapto und  
R<sup>8s</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, Pyrrolidin-1-yl oder  
15 Azetidin-1-yl bedeuten, umsetzt und gegebenenfalls die Aminoschutzgruppe abspaltet, oder

d) eine Verbindung der Formel II, in der X -NHY bedeutet, zunächst mit einer Verbindung der Formel



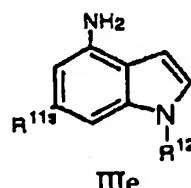
25

worin

30 R<sup>7s</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl und  
R<sup>8s</sup> Halogen bedeuten, umsetzt, und dann das Reaktionsprodukt gegebenenfalls mit einem niederen Alkyl-  
amin, di-niederen Alkylamin, Azetidin, Pyrrolidin oder einem Alkoholat behandelt; oder

e) eine Verbindung der Formel II, in der X Halogen bedeutet, mit einer Verbindung der Formel

35



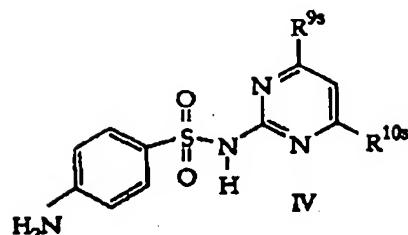
45 worin

R<sup>11s</sup> Wasserstoff oder Halogen und R<sup>12</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, umsetzt und anschlies-  
send gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel I reduziert, worin a keine Doppelbindung bedeutet, oder  
dadurch, dass man

50

f) eine Verbindung der Formel

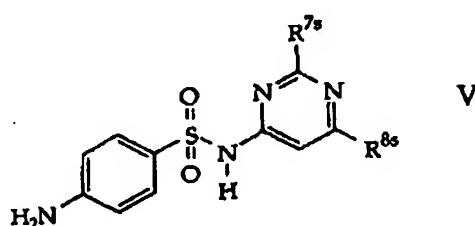
55



worin

15  $R^{98}$  und  $R^{103}$  niederes Alkoxy bedeuten, mit einem niederen Alkylamin umgesetzt, oder

g) ein Sulfadimethoxin der Formel V



30 worin

$R^{78}$  und  $R^{85}$  niederes Alkoxy bedeuten, mit einem niederen Alkylamin umgesetzt und

35 h) erwünschtenfalls eine Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt.

Alle hier erwähnten Verfahrensvarianten können in an sich bekannter Weise durchgeführt werden.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia werden die Ausgangsverbindungen der Formeln II und IIIa zweckmässigerweise bei Raumtemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Pyridin, umgesetzt.

Zur Alkylierung der Aminogruppe kann die geschützte Aminogruppe beispielsweise mit niederm Alkyljodid umge-

40 setzt werden.

Eine geeignete Aminoschutzgruppe ist die Acetyl-Gruppe.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt durch Zugabe einer Base ( z. B. NaOH) durch Erhitzen unter Rückfluss.

Bei Verbindungen der Formel Ia ist die Schutzgruppenabspaltung jeweils der letzte Reaktionsschritt.

45 Zur Herstellung von Verbindungen der Formeln Ib werden die Ausgangsverbindungen der Formeln II (X = Halogen) und IIIb zweckmässigerweise bei 20-80 °C, bevorzugt bei 60 °C in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Pyridin, umgesetzt.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ic werden die Ausgangsverbindungen der Formeln II (X = Halogen), mit Verbindungen der Formel IIIc umgesetzt.

50 Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt durch Basenbehandlung wie oben beschrieben.

Das Reaktionsprodukt der Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel IIIb, beispielsweise das 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid, kann zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib, worin  $R^5$  Halogen, niederes Alkylamino oder di-niederes Alkylamino und  $R^6$  niederes Alkylamino oder di-niederes Alkylamino bedeuten, durch Umsetzung mit einem niederen Alkylamin oder di-niederen Alkylamin bei 60-200 °C, verwendet werden.

55 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R^2$  niederes Alkyl bedeutet, kann ein entsprechendes Sulfonamid mit Diazomethan in an sich bekannter Weise umgesetzt werden ( Beispiel 19).

Die für die Herstellung der Verbindungen der Formel I benötigten Ausgangsstoffe sind bekannte Verbindungen

oder können in Analogie zu bekannten Verfahren hergestellt werden. Diese Umsetzungen sind jedem Fachmann geläufig.

Die Bindung der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I an 5-HT<sub>6</sub> Rezeptoren wurde wie folgt bestimmt. Es wurden Membranen verwendet, die von HEK 293 Zellen erhalten wurden, die mit 5-HT<sub>6</sub> Rezeptoren von Ratten

- 5 transfektiert waren.  
Die Zellen wurden durch zweimaliges Zentrifugieren ( 10 Minuten bei 3000 g) in Phosphatpuffer-Kochsalzlösung  
gereinigt. Die Zellmasse wurde in einer eiskalten Lösung bestehend aus 50 mM Tris-HCl-Puffer, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM  
EDTA und 0.1 mM Phenylmethylsulphonylfluorid suspendiert und homogenisiert ( Polytron Homogenisierer, 15 Sekun-  
10 den bei maximaler Geschwindigkeit. Das Homogenisat wurde 10 Minuten bei 37 °C inkubiert und anschließend zen-  
trifugiert ( 20 Minuten bei 20 000 g). Die Zellmasse wurde nochmals in der oben genannten Tris-Puffer-Lösung  
suspendiert. Die erhaltene Zellkonzentration betrug  $4 \times 10^7$  Zellen/ml. Aliquote Anteile des Homogenisats von je 1 ml  
wurden bei (-80) °C eingefroren.

Zur Bestimmung der Affinität der Testsubstanz zum 5-HT<sub>6</sub> Rezeptor wurden Verdrängungsversuche durchgeführt. Zur Durchführung des Tests wurde das Homogenisat aufgetaut und in einer Puffer-Lösung (pH 7.4) bestehend aus 50 mM Tris-HCl-Puffer, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10<sup>-5</sup> M Pangylin und 0.1% Ascorbinsäure suspendiert. 100 µl Membransuspension, 50 µl [<sup>3</sup>H]-LSD (spezifische Aktivität 85 Ci/mMol, Endkonzentration 1 nM) und 50 µl Testsubstanzlösung wurden 1 Stunde bei 37 °C inkubiert. Die jeweilige Testsubstanz wurde bei 7 verschiedenen Konzentrationen von 10<sup>-10</sup> M bis 10<sup>-4</sup> M untersucht. Die Bindungsreaktion der Testsubstanz wurde durch schnelle Filtration durch Whatmann GF/B-Filter unterbrochen. Die Filter wurden mit 2 x 2 ml Tris-HCl Puffer (50 mM, pH 7.4) gewaschen und die Radioaktivität der Filter wurde durch Szintillationsspektroskopie in 2 ml Szintillationslösung gemessen. Alle Tests wurden dreifach durchgeführt und drei Mal wiederholt.

Es sind die pKi-Werte ( $pKi = -\log_{10}Ki$ ) der zu prüfenden Substanzen bestimmt worden. Der Ki-Wert ist durch folgende Formel definiert:

$$K_I = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[I]}{K_p}}$$

wobei die  $IC_{50}$ -Werte diejenigen Konzentrationen der zu prüfenden Verbindungen in nM sind, durch welche 50% des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden. [L] ist die Konzentration des Liganden und der  $K_D$ -Wert die Dissoziationskonstante des Liganden.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen besitzen eine selektive Affinität zu 5-HT<sub>6</sub> Rezeptoren mit einem K<sub>i</sub>-Wert unter 1,6 nM.

35 Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel I können als Heilmittel, z.B. in Form von pharmazeutischen Präparaten, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelabinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspension, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen erfolgen.

Zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern verarbeitet werden. Als solche Träger kann man für Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatinekapseln beispielsweise Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze und dergleichen verwenden. Für Weichgelatinekapseln eignen sich als Träger beispielsweise pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole und dergleichen. Je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatinekapseln überhaupt keine Träger erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Träger beispielsweise Wasser, Polyole, Glyzerin, pflanzliches Öl und dergleichen. Für Suppositorien eignen sich als Träger beispielsweise natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbfeste oder flüssige Polyole und dergleichen.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und einen therapeutisch inerten Träger, sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, ebenso ein Verfahren zu deren Herstellung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze wertvolle Stoffe zusammen mit einem oder mehreren therapeutisch inerten Trägern in eine galenische Darreichungsform bringt.

Erfundungsgemäß kann man Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze bei der Behandlung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, wie Depressionen, Psychosen, Schizophrenie,

nie, neurologische Störungen, Gedächtnisstörungen, Parkinsonsche Krankheit, amyotrophe Lateralaskerose, Alzheimer Krankheit, Huntingtonsche Krankheit und zur Herstellung entsprechender Arzneimittel verwenden. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variiert und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Bei oraler Verabreichung liegt die Dosis in einem Bereich von etwa 0,01 mg pro Dosis bis etwa 1000 mg pro Tag einer Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. der entsprechenden Menge eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, wobei aber die obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung. Sie sollen deren Umfang jedoch in keiner Weise beschränken.

10

### Beispiel 1

#### 4-Amino-N-(2-amino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

15 0.98 g (0.006 Mol) 2-Amino-4,6-dichlor-pyrimidin und 3.03 g (0.012 Mol) N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, sättigte die anorganische Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen in der Wasserphase gelösten Essigester am Rotationsverdampfer ab. Die Wasserphase wurde mit 1N HCl sauer gestellt, die ausgefallenen Kristalle abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen erhielt man 1.37 g (67%) N-[4-(2-Amino-6-chlor-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als beige Kristalle; Smp.: 272-273°C (Zers.).

20 0.885 g (0.0026 Mol) N-[4-(2-Amino-6-chlor-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 31 ml 0.5H NaOH gelöst und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Man extrahierte mit Essigester, sättigte die wässrige Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen Essigester am Rotationsverdampfer ab. Dann wurde die wässrige Phase mit 3N HCl sauer gestellt und der ausgetallte Niederschlag abgenutscht. Nach Trocknen erhielt man 0.76 g (85%) 4-Amino-N-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: >265°C (Zers.).

25 0.527 g (0.00176 Mol) 4-Amino-N-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 22 ml (0.176 Mol) 8 M Methyamin in Ethanol gelöst und in einem Autoklaven 16 Std. bei 130°C gerührt. Die erhaltene Suspension wurde filtriert, der Niederschlag in Methanol gelöst und mit Aktivkohle behandelt, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in Ethanol suspendiert und filtriert. Man erhielt 0.055 g (10%) 4-Amino-N-(2-amino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 285°C (Zers.).

### Beispiel 2

#### 4-Amino-N-(2-amino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

35 0.50 g (0.00167 Mol) 4-Amino-N-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 11 ml (0.167 Mol) Ethylamin wurden in 20 ml Ethanol gelöst und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.271 g (53%) 4-Amino-N-(2-amino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 272-274°C.

40

### Beispiel 3

45

#### 4-Amino-N-(2-amino-6-benzylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

0.30 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 11 ml (0.1 Mol) Benzylamin wurden in 15 ml Ethanol gelöst und in einem Autoklaven 3 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.15 g (41%) 4-Amino-N-(2-amino-6-benzylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 221°C (Zers.).

50

**Beispiel 4**4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

5 5.0 g (0.016 Mol) Sulfadimethoxin wurden in 60 ml 33 prozentigem ethanolischem Methylamin gelöst und für 30 Std. bei 150°C in einem Autoklav gerührt. Man kühlte ab, befreite vollständig von den Lösungsmitteln, verrührte 2 Std. in 70 ml Methanol und nutschte ab. Man erhielt 4.2 g (84%) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als graue Kristalle; Smp. 303-305°C.

10 11.5 g (0.0373 Mol) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden mit 11.5 ml 25 prozentiger wässriger Salzsäure versetzt und 1 Std. bei 0°C nachgerührt. Das Wasser wurde vollständig eingedampft und der Rückstand wurde aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhält 11.8 g (89%) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid (1:1.8) als hellgelbe Kristalle; Smp. 175-250°C (Zers.).

**Beispiel 5**4-Amino-N-(6-ethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

20 2.0 g (0.011 Mol) (4,6-Dichlorpyrimidin-2-yl)-methylamin und 5.67 g (0.022 Mol) N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. In 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, sättigte die anorganische Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen in der Wasserphase gelösten Essigester am Rotationsverdampfer ab. Die Wasserphase wurde mit 1N HCl sauer gestellt, die ausgefallenen Kristalle abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen erhielt man 2.72 g (68%) N-[4-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)sulfamoyl]-phenyl]-acetamid als beige Kristalle; Smp.: > 240°C (Zers.).

25 2.7 g (0.008 Mol) N-[4-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)sulfamoyl]-phenyl]-acetamid wurden in 76 ml 1N NaOH gelöst und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Man extrahierte mit Essigester, sättigte die wässrige Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen Essigester am Rotationsverdampfer ab. Dann wurde die wässrige Phase mit 3N HCl sauer gestellt und der ausgefallene Niederschlag abgenutscht. Nach Trocknen erhielt man 2.12 g (89%) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid (1:1.9) als weiße Kristalle; MS (ISN): m/e = 312 (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S').

30 0.314 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 6.6 ml (0.1 Mol) Ethylamin wurden in 15 ml Ethanol in einem Autoklaven 3 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 8 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0.18 g (56%) 4-Amino-N-(6-ethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weiße Kristalle; Smp.: 252°C (Zers.).

**Beispiel 6**4-Amino-N-(6-isopropylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

40 0.314 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 6.6 ml (0.1 Mol) Ethylamin wurden in 15 ml Ethanol in einem Autoklaven 3 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 8 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0.12 g (36%) 4-Amino-N-(6-isopropylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 240°C (Zers.).

**Beispiel 7**4-Amino-N-(6-dimethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

50 0.314 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 18 ml (0.1 Mol) Dimethylamin in Ethanol (5.6 M) wurden in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0.30 g (78%) 4-Amino-N-(6-dimethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 300°C.

**Beispiel 8****4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid**

5 0.314 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 1.0 ml (0.015 Mol) Trimethylenimin wurden in 20 ml Ethanol in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.24 g (72%) 4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weiße Kristalle; Smp.: 295-296°C.

**Beispiel 9****4-Amino-N-(2-methylamino-6-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid**

16 0.314 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 2.5 ml (0.015 Mol) Pyrrolidin wurden in 20 ml Ethanol in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 150 ml 1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.22 g (63%) 4-Amino-N-(2-methylamino-6-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 300°C.

**Beispiel 10****4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid**

28 2.0 g (0.011 Mol) (4,6-Dichlorpyrimidin-2-yl)-ethylamin und 5.67 g (0.022 Mol) N-(4-Sulfonyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, sättigte die anorganische Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen in der Wasserphase gelösten Essigester am Rotationsverdampfer ab. Die Wasserphase wurde mit 1N HCl sauer gestellt, die ausgefallenen Kristalle abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen erhielt man 2.88 g (75%) N-[4-(6-Chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-ylsulfonyl)-phenyl]-acetamid als beige Kristalle, die so direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurden.

35 2.88 g (0.0075 Mol) N-[4-(6-Chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-ylsulfonyl)-phenyl]-acetamid wurden in 76 ml 1N NaOH gelöst und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Man extrahierte mit Essigester, sättigte die wässrige Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen Essigester am Rotationsverdampfer ab. Dann wurde die wässrige Phase mit 3N HCl sauer gestellt und der ausgetallte Niederschlag abgenutscht. Nach Trocknen erhielt man 2.2 g (90%) 4-Amino-N-(6-chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weiße Kristalle; Smp.: 172-173°C.

40 0.1 g (0.00031 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.6 ml (0.0043 Mol) Trimethylamin und 0.1 g (0.0015 Mol) Methylamin Hydrochlorid in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 150 ml 1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.053 g (54%) 4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 261-263°C.

**Beispiel 11****4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid**

50 1.50 g (0.00483 Mol) Sulfadimethoxin wurden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 12.5 ml (0.193 Mol) kühlem Ethylamin versetzt und für 24 Std. bei 180°C in einem Autoklaven gerührt. Man kühlte ab und befreite vollständig von den Lösungsmitteln. Der Rückstand wurde in 150 ml Ethanol heiß suspendiert und abgenutscht. Man erhielt 0.79 g (48%) 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als hellbeige Kristalle; Smp. 245-250°.

55 0.79 g (0.00234 Mol) 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 150 ml Methanol gelöst, mit 2.0 ml (0.0070 Mol) 3.5 N ethanolischer Salzsäure versetzt und 2 Std. bei 0°C nachgerührt. Die Lösung wurde vollständig von den Lösungsmitteln befreit und der Rückstand wurde aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 0.61 g (70%) 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid als hellbeige

Kristalle; Smp. 197-208°C.

### Beispiel 12

#### 5 4-Amino-N-(2-ethylamino-6-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

0.5 g (0.0015 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 13 ml (0.15 Mol) Isopropylamin in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.20 g (37%) 4-Amino-N-(2-ethylamino-6-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 258-259°C.

### Beispiel 13

#### 15 4-Amino-N-(6-dimethylamino-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

0.5 g (0.0015 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml 33%ige Dimethylamin in Ethanol gelöst und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.426 g (83%) 4-Amino-N-(6-dimethylamino-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 301-302°C.

### 25 Beispiel 14

#### 4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

0.3 g (0.000915 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 0.93 ml (0.0137 Mol) Trimethylenimin versetzt und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.248 g (78%) 4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 292-293°C.

### Beispiel 15

#### 40 4-Amino-N-(2,6-bis-propylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

1.50 g (0.00483 Mol) Sulfadimethoxin wurden in 20 ml Ethanol suspendiert, mit 16 ml (0.193 Mol) Propylamin versetzt und für 65 Std. bei 140°C in einem Autoklav gerührt. Man kühlte ab und nutzte die nach 24 Std. ausgefallenen Kristalle ab. Man erhielt 0.75 g (50%) 4-Amino-N-(2,6-bis-propylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als hellgelbe Kristalle; Smp. 211-215°C.  
0.75 g (0.00205 Mol) 4-Amino-N-(2,6-bis-propylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 100 ml Methanol gelöst, mit 1.75 ml (0.0062 Mol) 3.5 N ethanolischer Salzsäure versetzt und 2 Std. bei 0°C nachgerührt. Die Lösung wurde vollständig von den Lösungsmitteln befreit und der Rückstand wurde aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 0.68 g (82%) 4-Amino-N-(2,6-bis-propylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid als beige Kristalle; Smp. 189-195°C.

### 50 Beispiel 16

#### 4-Amino-N-(6-ethylamino-2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

55 2.42 g (0.0117 Mol) (4,6-Dichlorpyrimidin-2-yl)-ethylamin und 5.0 g (0.020 Mol) N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, sättigte die anorganische Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen in der Wasserphase gelösten Essigester am Rotationsverdampfer ab. Die Wasserphase

wurde mit 1N HCl sauer gestellt, der dabei ausgefallene Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Dieser wurde ohne Trocknung so direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Das in der vorher beschriebenen Stufe erhaltene Rohprodukt wurde in 100 ml 1N NaOH gelöst und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Man extrahierte mit Essigester, sättigte die wässrige Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen Essigester am Rotationsverdampfer ab. Dann wurde die wässrige Phase mit 3N HCl sauer gestellt und der dabei ausgefallene Niederschlag abgenutscht. Nach Trocknen erhielt man 2.22 g (55%, bezogen auf in der vorherigen Stufe eingesetztes (4,6-Dichlorpyrimidin-2-yl)-ethylamin) 4-Amino-N-(6-chlor-2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 94-95°C.

10 0.1 g (0.000293 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 1.93 ml (0.0293 Mol) Ethylamin versetzt und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.044 g (43%) 4-Amino-N-(6-ethylamino-2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 15 266-267°C.

### Beispiel 17

#### 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

20 0.50 g (0.00153 Mol) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml (0.176 Mol) 8 M Methylamin in Ethanol gelöst und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan 1:19 chromatographiert. Man erhielt 0.10 g (21%) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 25 25 253-254°C.

### Beispiel 18

#### 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

30 0.2 g (0.00061 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 4.2 ml (0.061 Mol) Ethylamin versetzt und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.082 g (40%) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 237-238°C.

### Beispiel 19

#### 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-N-methyl-benzolsulfonamid

40 0.65 g (0.0021 Mol) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in einem Gemisch aus 100 ml Methanol und 400 ml Dimethylformamid gelöst und mit 60 ml einer Lösung von Diazomethan in Diethylether versetzt. Man rührte 30 Min. bei Raumtemperatur, destillierte das Lösungsmittel ab und chromatographierte den Rückstand über 50 g SiO<sub>2</sub> mit 5% Methanol in Methylenchlorid als Laufmittel. Man erhielt 0.24 g (35%) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-N-methyl-benzolsulfonamid als gelben Feststoff; Smp.: 79-80°C.

### Beispiel 20

#### 4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

50 0.20 g (0.00061 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 0.62 ml (0.0092 Mol) Trimethylenimin versetzt und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.13 g (61%) 4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 299-240°C.

**Beispiel 21**4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 5 2.0 ml (0.030 Mol) Trimethylenimin und 2.30 ml (0.020 Mol) 2,4,6-Trichlorpyrimidin wurden in 50 ml Ethanol 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Man destillierte das Lösungsmittel ab, suspendierte den Rückstand in Diethylether und wusch mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingeengt und der Rückstand auf Kieselgel mit Diethylether/Hexan 1:5 bis 2:1 (Gradientenelution) chromatographiert. Die erste Fraktion (R<sub>f</sub>: 0.39, Diethylether/Hexan 1:3) enthielt 0.67 g (16%) 2-Azetidin-1-yl-4,6-dichlor-pyrimidin als weisse Kristalle; Smp.: 109°C. Die zweite Fraktion enthielt 1.50 g (37%) 2,4-Dichlor-6-azetidin-1-yl-pyrimidin als weisse Kristalle; Smp.: 129-130°C.
- 10 0.65 g (0.0032 Mol) 2-Azetidin-1-yl-4,6-dichlor-pyrimidin und 1.6 g (0.0064 Mol) N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, sättigte die anorganische Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen in der Wasserphase gelösten Essigester am Rotationsverdampfer ab. Die Wasserphase wurde mit 1N HCl sauer gestellt und der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Dieser wurde ohne Trocknung so direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.
- 15 Das in der vorher beschriebenen Stufe erhaltene Rohprodukt wurde in 50 ml 1N NaOH gelöst und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Man extrahierte mit Essigester, sättigte die wässrige Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen Essigester am Rotationsverdampfer ab. Dann wurde die wässrige Phase mit 3N HCl sauer gestellt und der dabei ausgefallene Niederschlag abgenutscht. Nach Trocknen erhielt man 0.66 g (60%, bezogen auf in der vorherigen Stufe eingesetztes 2-Azetidin-1-yl-4,6-dichlor-pyrimidin) 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 203°C (Zers.).
- 20 0.20 g (0.00059 Mol) 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 0.4 g (0.00588 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 2.28 ml (0.0176 Mol) Triethylamin versetzt und 8 Std. bei 130°C im Autoklaven gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan 1:19 chromatographiert. Man erhielt 0.053 g (27%) 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als leicht beige Kristalle; Smp.: > 260°C (Zers.).

**Beispiel 22**4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 25 0.2 g (0.00061 Mol) 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 3.9 ml (0.061 Mol) Ethylamin versetzt und in einem Autoklaven 12 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.090 g (44%) 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 260-262°C.

**Beispiel 23**4-Amino-N-(6-methylamino-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 40 45 0.58 g (0.00266 Mol) 4,6-Dichlor-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin und 1.36 g (0.00539 Mol) N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit 4N HCl sauer gestellt und mit Essigester extrahiert. Beide organische Phasen wurden vereinigt und eingeengt. Der Rückstand wurde aus wenig Methanol umkristallisiert und die Mutterlauge wurde über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 als Laufmittel chromatographiert. Man erhielt total 0.62 g (66%) N-[4-(6-Chlor-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als weissliche Kristalle; Smp. 229-233°C.
- 50 55 0.62 g (0.00175 Mol) N-[4-(6-Chlor-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 1.36 g (0.0201 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 5.3 ml (0.038 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 17 Std. bei 140°C gerührt. Man befreite vollständig von den Lösungsmitteln, verteilte auf Essigester/Wasser und nutschte ab. Man erhielt 0.30 g (44%) N-[4-(6-Methylamino-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als beige Kristalle; Smp. 271-274°C.
- 50 55 0.30 g (0.00077 Mol) N-[4-(6-Methylamino-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden 3 Std. in 30 ml 1N wässrigem Natriumhydroxid am Rückfluss gekocht. Man kühlte ab und extrahierte mit Essigester. Aus

## EP 0 815 861 A1

der Wasserphase fielen dann Kristalle aus, die nach Abnutschen über Kieselgel mit Essigester/Ethanol 9:1 als Laufmittel chromatographiert wurden. Man erhielt 0.082 g (30%) 4-Amino-N-(6-methylamino-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp. 299-301°C.

### 5 Beispiel 24

#### 4-Amino-N-(6-amino-2-mercaptop-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

1 g (0.0043 Mol) 4-Acetamino-benzolsulfochlorid wurde in 20 ml Pyridin gelöst und mit 0.64 g (0.0045 Mol) 4,6-Diamino-pyrimidin-2-thiol versetzt. Man rührte 2 Std. bei Raumtemperatur, goss auf 30 ml Wasser, nutzte den Niederschlag ab und löste in 40 ml 1N NaOH. Man kochte 2 Std. am Rückfluss, filtrierte das Reaktionsgemisch, versetzte das Filtrat mit 1N HCl bis pH=6 und filtriert erneut vom ausgefallenen Niederschlag ab. Dieser wurde mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.96 g (75%) 4-Amino-N-(6-amino-2-mercaptop-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als gelbliche Kristalle; Smp.: 232-234°C.

15

### Beispiel 25

#### 4-Amino-N-(2-amino-6-methoxy-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

20 0.27 g (0.0009 Mol) 4-Amino-N-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in einer Lösung von 0.23 g Natrium in 20 ml Methanol gelöst und 9 Std. bei 150°C in einem Autoklaven gerührt. Man destillierte das Lösungsmittel ab, gab den Rückstand auf Wasser und stellte mit 1N HCl den pH-Wert auf 4-5. Der dabei ausgesetzte Niederschlag wurde abgenutzt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die erhaltenen Kristalle vernühte man in 20 ml Methanol, filtrierte erneut ab und trocknete am Hochvakuum. Man erhielt 0.25 g (94%) 4-Amino-N-(2-amino-6-ml Methanol, filtrierte erneut ab und trocknete am Hochvakuum. Man erhielt 0.25 g (94%) 4-Amino-N-(2-amino-6-methoxy-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 250°C (Zers.).

25

### Beispiel 26

#### 4-Amino-N-(4,6-bis-methylamino-pyrimidin-2-yl)-benzolsulfonamid

30

0.25 g (0.0008 Mol) 4-Amino-N-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)-benzolsulfonamid wurde in 20 ml 8M Methylamin in Ethanol gelöst und 21 Std. in einem Autoklaven bei 130°C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch eingeeignet, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert, im Ultraschallbad behandelt und der Niederschlag abfiltriert. Diesen löste man in 5 ml 1N NaOH, filtrierte die Lösung und stellte den pH-Wert mit 1N HCl auf 5. Vom dabei ausgesetzten Niederschlag wurde abfiltriert und dieser getrocknet. Man erhielt 0.1 g (42%) 4-Amino-N-(4,6-bis-methylamino-pyrimidin-2-yl)-benzolsulfonamid als gelbe Kristalle; Smp.: 262-263°C.

35

### Beispiel 27

40

#### N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-chlor-benzolsulfonamid

45

0.39 g (0.0022 Mol) (4,6-Dichlor-pyrimidin-2-yl)-methylamin und 1.0 g (0.0044 Mol) 4-Chlor-benzolsulfonamid Kali umsetz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 150°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit Natriumchlorid gesättigt, kurz am Vakuum abgedampft, mit 4N HCl sauer gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Man brachte beide Extrakte zusammen und chromatographierte über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 1:1 als Laufmittel. Man erhielt 0.62 g (85%) 4-Chlor-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weiße Kristalle; Smp. 196-198°C.

50

0.62 g (0.0019 Mol) 4-Chlor-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 1.67 g (0.025 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 6.2 ml (0.044 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 18 Std. bei 140°C gerührt. Man befreite vollständig von den Lösungsmitteln, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und nutzte die unlöslichen Anteile ab. Der Filterkuchen wurde in Methanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 0.28 g (45%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-chlor-benzolsulfonamid als weiße Kristalle; Smp. 272-273°C.

55

**Beispiel 28**N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-tert-butyl-benzolsulfonamid

- 5      0.39 g (0.0022 Mol) (4,6-Dichlor-pyrimidin-2-yl)methyl-amin und 1.1 g (0.0044 Mol) 4-tert-Butyl-benzolsulfonamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 150°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit Natriumchlorid gesättigt, am Vakuum entgast und mit 4N HCl sauer gestellt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Man nutschte ab, brachte das Extrakt und den Feststoff zusammen und chromatographierte über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 als Laufmittel. Das Produkt wurde aus Essigester/n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 0.57 g (73%) 4-tert-Butyl-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 118-137°C (Zers.).
- 10     0.47 g (0.0013 Mol) 4-tert-Butyl-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 1.3 g (0.019 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 4.7 ml (0.034 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 18 Std. bei 140°C gerührt. Man befreite vollständig von den Lösungsmitteln, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und nutschte die unlöslichen Anteile ab. Der Filterkuchen wurde in Methanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 0.15 g (33%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-tert-butyl-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 316-318°C.

**Beispiel 29**N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-fluor-benzolsulfonamid

- 20     0.46 g (0.0026 Mol) (4,6-Dichlor-pyrimidin-2-yl)-methylamin und 1.1 g (0.0051 Mol) 4-Fluor-benzolsulfonamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 150°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit Natriumchlorid gesättigt, kurz am Vakuum abgedampft und mit 4N HCl sauer gestellt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Man nutschte ab, brachte das Extrakt und den Feststoff zusammen und chromatographierte über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 als Laufmittel. Das Produkt wurde aus Essigester/n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 0.46 g (56%) N-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-fluor-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 121-123°C.
- 25     0.36 g (0.0011 Mol) N-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-fluor-benzolsulfonamid wurden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 1.2 g (0.018 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 4.0 ml (0.029 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 17 Std. bei 140°C gerührt. Man befreite vollständig von den Lösungsmitteln, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, nutschte die unlöslichen Anteile ab und extrahierte. Man brachte das Extrakt und den Feststoff zusammen und kristallisierte aus Methanol/Diethylether um. Man erhielt 0.15 g (43%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-fluor-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 261-263°C.

**Beispiel 30**N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 30     5.38 g (0.0275 mol) Benzolsulfonamid Kaliumsalz und 2.45 g (0.0138 Mol) 2-Methylamino-4,6-dichlor-pyrimidin wurden in 22 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und 24 Std. bei 150°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Hochvakuum abgezogen und der Rückstand in 250 ml Wasser suspendiert. Man extrahierte dreimal mit je 100 ml Essigester und wusch die vereinigten organischen Phasen mit 200 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 3N HCl sauer gestellt und der dabei ausfallende Niederschlag abgenutscht. Man chromatographierte auf Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 99:1-> 98:2. Die nach der Chromatographie erhaltenen gelblichen Kristalle wurden in 70 ml 1N NaOH suspendiert, die Suspension filtriert und das klare Filtrat mit 1N HCl auf pH 3.5 gestellt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wurde isoliert und getrocknet. Man erhielt 1.9 g (46%) N-(2-methylamino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als farblose Kristalle; Smp.: 186-187°C.
- 35     0.25 g (0.00084 Mol) N-(2-methylamino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml 2M Methylamin in THF gelöst und 3 Std. bei 130°C in einem Autoklaven gerührt. Man befreite vom Lösungsmittel, löste den Rückstand in 25 ml 2N NaOH, filtrierte und stellte den pH-Wert des Filtrates mit 1N HCl auf 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, getrocknet und auf Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 95:5 chromatographiert. Man erhielt 0.09 g (36%) N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als gelbliche Kristalle; Smp.: > 260°C (Zers.).

**Beispiel 31**N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-benzolsulfonamid

5 0.30 g (0.00097 Mol) N-(2,6-Dimethoxy-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-benzolsulfonamid wurden in 30 ml 3% prozentiger ethanolischer Methylamin gelöst und für 24 Std. bei 140°C in einem Autoklav gerührt. Man kühlte ab und nutsche ab. Man erhielt 0.125 g (42%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-benzolsulfonamid als graue Kristalle; Smp. 270-272°C.

**Beispiel 32**N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-chlor-benzolsulfonamid

10 0.24 g (0.00135 Mol) (4,6-Dichlor-pyrimidin-2-yl)-methylamin und 0.62 g (0.0027 Mol) 3-Chlor-benzolsulfonamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 150°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit 4N HCl sauer gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 als Laufmittel chromatographiert. Man erhielt 0.24 g (53%) 3-Chlor-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als gelbe Kristalle; Smp. 120-130°C (Zers.).

15 0.10 g (0.00030 Mol) 3-Chlor-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 5 ml EtOH gelöst, mit 0.27 g (0.004 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 1 ml (0.007 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 17 Std. bei 145°C gerührt. Man verteilte das ganze Reaktionsgemisch auf Essigester/Wasser und extrahierte. Der Rückstand wurde aus MeOH umkristallisiert. Man erhielt 0.04 g (41%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-chlor-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 167-168°C.

**Beispiel 33**N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid

20 0.27 g (0.00155 Mol) (4,6-Dichlor-pyrimidin-2-yl)methylamin und 0.82 g (0.0031 Mol) 3-Trifluormethyl-benzolsulfonamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 150°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit 4N HCl sauer gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 0.26 g (69%) N-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid als weiss-beige Kristalle; Smp. 190-193°C.

25 0.10 g (0.00027 Mol) N-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurden in 5 ml EtOH gelöst, mit 0.27 g (0.004 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 1 ml (0.007 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 17 Std. bei 145°C gerührt. Man verteilte das ganze Reaktionsgemisch auf Essigester/Wasser und extrahierte. Der Rückstand wurde in MeOH umkristallisiert. Man erhielt 0.055 g (56%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 234-235°C.

**Beispiel 34**4-Amino-N-(3,5-diamino-phenyl)-benzolsulfonamid

30 0.105 g (0.00033 Mol) N-[4-(3,5-Diamino-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 6.5 ml 1N NaOH gelöst und 1.5 Std. am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml ges. Ammoniumchloridlösung versetzt und mit je 100 ml Essigester zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsatzlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels chromatographierte man den Rückstand auf Aluminiumoxid (neutral, Aktivität I) mit zuerst 5% dann 10% Methanol in Dichlormethan. Man erhält 0.05 g (55%) 4-Amino-N-(3,5-diamino-phenyl)-benzolsulfonamid als beigen Feststoff; Smp.: 188-190°C.

**Beispiel 35**4-Amino-N-(3,5-bis-methylamino-phenyl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid

35 0.24 g (0.001 Mol) N-(3-Acetylamino-5-nitro-phenyl)-acetamid wurden in 20 ml THF suspendiert, mit 0.092 g (0.0023 Mol) NaH und 10 ml DMF versetzt und 1.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann gab man 0.29 ml (0.0046

EP 0 815 861 A1

mol) Methyliodid zu und rührte weitere 48 Std. Anschliessend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen, viermal mit je 80 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels chromatographierte man auf Kieselgel mit 3% Methanol in Dichlormethan. Man erhielt 0.2 g (75%) N-[3-(Acetyl-methyl-amino)-5-nitro-phenyl]-N-methyl-acetamid als braunes Oel. MS (EI): me/e = 265 ( $C_{12}H_{15}N_3O_4^+$ ).

5 0.19 g (0.00072 Mol) N-[3-(Acetyl-methyl-amino)-5-nitro-phenyl]-N-methyl-acetamid wurden in 15 ml Ethanol gelöst, mit 0.019 g Pd/C (10%) versetzt und 2 Std. bei Raumtemperatur mit Wasserstoffgas hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand auf Kieselgel mit Essigester chromatographiert. Man erhält 0.16 g (94%) N-[3-(Acetyl-methyl-amino)-5-amino-phenyl]-N-methyl-acetamid als weisse Kristalle; Smp.: 10 179-181°C.

10 0.15 g (0.00063 Mol) N-[3-(Acetyl-methyl-amino)-5-amino-phenyl]-N-methyl-acetamid wurden in 3 ml Pyridin gelöst, mit 0.154 g (0.00064 Mol) 4-Acetamino-benzolsulfochlorid versetzt und 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen, viermal mit je 200 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels chromatographierte man den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst 2% dann 5% Methanol in Dichlormethan. Man erhält 0.15 g (55%) N-[3-(4-Acetylamino-phenylsulfonylamino)-5-(acetyl-methyl-amino)-phenyl]-N-methyl-acetamid als orangefarbenen, amorphen Feststoff. MS (ISN): me/e = 431 ( $C_{20}H_{23}N_4O_5S$ ).

15 0.113 g (0.00026 Mol) N-[3-(4-Acetylamino-phenylsulfonylamino)-5-(acetyl-methyl-amino)-phenyl]-N-methyl-acetamid wurden in 10 ml 1N NaOH gelöst und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Man neutralisierte mit 1N HCl, extrahierte mit Essigester und trocknete die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 4 ml Methanol gelöst und mit 3 ml 2M HCl versetzt. Nach Zugabe von 7-8 ml Essigester fiel das Produkt langsam aus. Es wurde abfiltriert und am Vakuum getrocknet. Man erhält 0.085 g (74%) 4-Amino-N-(3,5-bis-methylamino-phenyl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid (1:2.6) als rosaerbbenen, amorphen Feststoff. MS (ISN): me/e = 305 (25  $C_{14}H_{17}N_4O_2S$ ).

Beispiel 36

4-Amino-N-(3-methylamino-phenyl)-benzolsulfonamid

30 1.3 g (0.0079 Mol) N-(3-Amino-phenyl)-N-methyl-acetamid wurden in 50 ml Pyridin gelöst, mit 1.94 g (0.0083 Mol) 4-Acetamino-benzolsulfochlorid versetzt und 18 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Pyridin wurde abdestilliert, der Rückstand in Wasser suspendiert und abgenutscht. Man wusch mit reichlich Wasser und trocknete das Nutschengut am Hochvakuum. Man erhält 2.7 g (94%) N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-phenylsulfonyl]-phenyl]-acetamid als leicht gelbfarbigen Feststoff; Smp.: 258-260°C.

35 2.5 g (0.0069 Mol) N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-phenylsulfonyl]-phenyl]-acetamid wurden in 150 ml 1N NaOH gelöst und 4 Std. am Rückfluss gekocht. Anschliessend stellte man den pH-Wert mit 1N HCl auf 4 und filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Nach Trocknen wurde das Nutschengut auf Kieselgel mit 3% Methanol in Dichlormethan chromatographiert. Man erhält 1.64 g (85%) 4-Amino-N-(3-methylamino-phenyl)-benzolsulfonamid als gelblichen Feststoff; Smp.: 134-135°C.

Beispiel 37

N-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid

40 0.31 g (0.002 Mol) 3,5-Dimethoxyanilin wurden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 0.54 g (0.0022 Mol) 3-Trifluormethyl-benzolsulfochlorid versetzt und 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde eingeengt und der Rückstand auf Kieselgel mit Hexan/Essigester 2:1 chromatographiert. Man erhält 0.68 g (94%) N-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 78-81°C.

Beispiel 38

4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

45 5.1 g (0.02 Mol) 4-Amino-2,6-dibrom-pyridin wurden in 100 ml Pyridin gelöst, mit 7.1 g (0.03 Mol) 4-Acetamino-benzolsulfochlorid versetzt und 16 Std. bei 60°C gerührt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100

ml 1N HCl aufgenommen, zweimal mit je 100 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde vom Lösungsmittel befreit und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 7.2 g (79%) N-[4-(2,6-Dibrom-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als gelbe Kristalle; Smp.: >260°C (Zers.).

5 6.2 g (0.0138 Mol) N-[4-(2,6-Dibrom-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 138 ml 1N NaOH gelöst und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen stellte man mit 2N HCl auf pH 6 und filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Das Nutschengut wurde mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Anschliessend chromatographierte man auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:2 -> 1:1. Man erhielt 4.86 g (86%) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 220-222°C.

#### 10 Beispiel 39

##### 4-Amino-N-(2-chlor-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Dihydrochlorid

15 0.82 g (0.005 Mol) 4-Amino-2,6-dichlor-pyridin wurden in 25 ml Pyridin gelöst, mit 1.3 g (0.0055 Mol) 4-Acetamino-benzolsulfochlorid versetzt und 16 Std. bei 60°C gerührt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 50 ml 1N HCl aufgenommen, zweimal mit je 50 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 4:1 chromatographiert. Man erhielt 1.45 g (80%) N-[4-(2,6-Dichlor-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als gelbe Kristalle; Smp.: > 246°C (Zers.).

20 1.25 g (0.0035 Mol) N-[4-(2,6-Dichlor-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 35 ml 1N NaOH gelöst und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen stellte man mit 2N HCl auf pH 6 und filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Das Nutschengut wurde mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Anschliessend chromatographierte man auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:2 -> 1:1. Man erhielt 1.04 g (93%) 4-Amino-N-(2,6-dichlor-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 209-211°C (Zers.).

25 0.11 g (0.00035 Mol) wurden in 25 ml flüssigem Methylamin in einem Autoklaven bei 130°C 72 Std. gerührt. Nach Abzug des Methylamins nahm man den Rückstand in 5 ml Dichlormethan/Methanol 1:1 auf, filtrierte und chromatographierte das Filtrat nach Abzug des Lösungsmittels auf Kieselgel mit Hexan/Essigester 3:1, 2:1 und schliesslich 1:1. Das als weisse, amorphe Festsubstanz erhaltene Produkt wurde in 2 ml Methanol gelöst, mit 2 ml 2N HCl/Methanol versetzt, mit 20 ml Diethylether verdünnt und abgenutscht. Man wusch mit reichlich Diethylether nach und trocknete das Nutschengut am Hochvakuum. Man erhielt 0.055 g (41%) 4-Amino-N-(2-chlor-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Dihydrochlorid (1:2) als weisse Kristalle; Smp.: > 215°C (Zers.).

#### Beispiel 40

##### 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid

35 0.81 g (0.002 Mol) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 35 ml flüssigem Methylamin in einem Autoklaven 44 Std. bei 130°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in Ethanol, versetzte mit 2 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 1:2, dann Essigester pur. Man erhielt 0.63 g (88%) 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beigen Schaum. 0.33 g (0.00092 Mol) davon wurden in 10 ml Methanol gelöst, mit 5 ml 2M HCl in Methanol versetzt, eingeeckt und erneut mit 4 ml Methanol versetzt. Den erhaltenen Niederschlag nutschte man ab, wusch mit wenig Methanol nach und trocknete am Hochvakuum. Man erhielt 0.27 g (69%) 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid (1:1.9) als weisse Kristalle; Smp.: 226-228°C (Zers.).

#### Beispiel 41

##### 4-Amino-N-(2-brom-6-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

50 5.1 g (0.0125 Mol) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 100 ml flüssigem Ethylamin in einem Autoklaven 24 Std. bei 150°C gerührt. Man liess das Ethylamin verdampfen, löste den Rückstand in Ethanol, versetzte mit 5 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 1:2 und dann 1:1. Man erhielt 2.15 g eines braunen Oels, das in 200 ml 25%iger HCl suspendiert wurde. Man nutschte ab, stellte das Filtrat mit 2N NaOH auf pH=8 und isolierte den ausgefallenen Niederschlag. Nach Trocknen am Hochvakuum erhielt man 0.96 g (21%) 4-Amino-N-(2-brom-6-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 85°C (Zers.).

**Beispiel 42**4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamide Hydrochlorid

- 5 0.90 g (0.002 Mol) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 35 ml flüssigem Methylamin in einem Autoklaven 16 Std. bei 160°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in Ethanol, versetzte mit 1 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 1:1 und dann Essigester pur. Man erhielt 0.34 g eines braunen Oels, das in 100 ml 1N NaOH suspendiert wurde. Man nutschte ab, stellte das Filtrat mit 1N HCl auf pH=8 und isolierte den ausgefallenen Niederschlag. Nach 10 Trocknen am Hochvakuum erhielt man 0.22 g (35%) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 280°C (Zers.). Diese wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 3 ml 2N methanolischer HCl versetzt. Vom ausgefallenen Niederschlag wurde abfiltriert und dieser getrocknet. Man erhielt 0.19 g 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid (1:3) als leicht beige Kristalle; Smp.: 197°C (Zers.).

**Beispiel 43**4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 15 2.5 g (0.007 Mol) 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden mit 80 ml Ethylamin 20 40 Std. in einem Autoklaven bei 160°C gerührt. Man liess das restliche Ethylamin verdampfen und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:2, dann 2:3 und schliesslich 1:1. Die dabei erhaltenen 0.67 g eines braunen Oels wurden in 200 ml 1N NaOH suspendiert, abgenutscht und das Filtrat mit 1N HCl neutralisiert. Man nutschte erneut ab, sättigte das Filtrat mit NaCl und extrahierte mit Essigester. Die organische Phase wurde getrocknet. Man erhielt 0.055 g (2.5%) 4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als hellbraune Kristalle; MS(ISN): m/e = 320 ( $C_{14}H_{18}N_5O_2S^+$ ).

**Beispiel 44**4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 25 2.5 g (0.007 Mol) 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden mit 80 ml Dimethylamin 30 70 Std. in einem Autoklaven bei 160°C gerührt. Man liess das restliche Dimethylamin verdampfen und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:1, dann 2:1 und schliesslich 3:1. Die polaren Fraktionen wurden noch zweimal auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 2:3 und 1:1 als Laufmittel chromatographiert. Man erhielt 0.175 g (8%) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; MS(ISP): m/e = 322 ( $C_{14}H_{20}N_5O_2S^+$ ).

**Beispiel 45**4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 40 5.1 g (0.0125 Mol) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 100 ml flüssigem Ethylamin in einem Autoklaven 24 Std. bei 150°C gerührt. Man liess das Ethylamin verdampfen, löste den Rückstand in Ethanol, versetzte mit 5 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 1:2, dann 1:1 und schliesslich 2:1. Man erhielt 1.16 g eines braunen Feststoffes, welche in 500 ml 1N NaOH suspendiert wurden. Man filtrierte ab, stellte das Filtrat auf pH=8, filtrierte erneut ab und extrahierte das Filtrat mit Essigester. Man vereinigte das Nutschengut der letzten Filtration mit der Essigesterphase, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 2:1. Man erhielt 0.22 g braungefärbten Feststoff, der in 20 ml 1N NaOH suspendiert wurde. Es wurde erneut filtriert, das Filtrat mit 1N HCl auf pH=8 gestellt und das ausgefallenen Produkt abgenutscht. Man erhielt 0.14 g (3%) 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 212-215°C (Zers.).

**Beispiel 46**4-Amino-N-(2-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 55 0.5 g (0.0014 Mol) 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 0.05 g Pd/C versetzt und 1 Std. unter Normaldruck mit Wasserstoffgas hydriert. Man filtrierte vom Katalysator.

tor, engte ein und löste den Rückstand in 10 ml 1N NaOH, filtrierte und stellte dann das Filtrat mittels 1N HCl auf pH=8. Der langsam ausfallende Niederschlag wurde abgenutscht, nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 0.22 g (57%) 4-Amino-N-(2-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: > 261°C (Zers.).

5

**Beispiel 47**4-Amino-N-(2,6-bis-dimethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

10 0.81 g (0.002 Mol) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 30 ml Dimethylamin in einem Autoklaven 45 Std. bei 160°C gerührt. Man liess das überschüssige Dimethylamin verdampfen, löste den Rückstand in einer Mischung aus Methanol und Essigester, versetzte mit 1 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 1:3 und dann 1:2. Nach Trocknen am Hochvakuum erhielt man 0.67 g (100%) 4-Amino-N-(2,6-bis-dimethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 157-160°C (Zers.).

15

**Beispiel 48**N-(2,6-Bis-methylamino-pyridin-4-yl)-4-chlor-benzolsulfonamid Dihydrochlorid

20 3.0 g (0.012 Mol) 4-Amino-2,6-dibrom-pyridin wurden in 60 ml Pyridin gelöst, mit 2.76 g (0.013 Mol) 4-Chlor-benzolsulfonochlorid versetzt und 5 Std. bei 60°C gerührt. Nach Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100 ml 1N HCl aufgenommen, zweimal mit je 100 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:4 und dann 1:1 chromatographiert. Man erhielt 4.4 g (87%) 4-Chlor-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als gelbe Kristalle. Zu analytischen Zwecken wurden 0.2 g (0.0005 Mol) aus tert-Butylmethylether umkristallisiert; Smp.: 203-205°C.

25 0.50 g (0.0017 Mol) 4-Chlor-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 35 ml flüssigem Methylamin mit 0.025 g Cu-Pulver in einem Autoklaven 18 Std. bei 80°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in 50 ml Wasser, stellte den pH-Wert auf 8 und extrahierte dreimal mit je 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man engte ein und suspendierte den Rückstand in 1N NaOH. Nach Filtration wurde das klare Filtrat mit NaCl gesättigt und mit 1N HCl angesäuert bis pH 1. Dabei fiel ein beiger Niederschlag aus, der isoliert wurde. Man erhielt 0.24 g (50%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyridin-4-yl)-4-chlor-benzolsulfonamid Dihydrochlorid als beige Kristalle; Smp.: > 170°C (Zers.).

35

**Beispiel 49**3-Chlor-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

40 2.0 g (0.0079 Mol) 4-Amino-2,6-dibrom-pyridin wurden in 24 ml Pyridin gelöst, mit 2.5 g (0.012 Mol) 3-Chlor-benzolsulfonochlorid versetzt und 5 Std. bei 60°C gerührt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100 ml 1N HCl aufgenommen, zweimal mit je 100 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:2, dann 1:1 und schliesslich 2:1 chromatographiert. Man erhielt 2.12 g (63%) 3-Chlor-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als gelbe Kristalle; Smp.: 187-189°C.

45 1.0 g (0.0023 Mol) 3-Chlor-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 35 ml flüssigem Methylamin in einem Autoklaven 18 Std. bei 160°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in Wasser, stellte den pH-Wert auf 8 und extrahierte dreimal mit je 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde eingeeengt und der Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 2:1, dann Essigester pur und zuletzt Essigester/Methanol 1:1 chromatographiert. Anschliessend wurde die Produktfraktion erneut mit Hexan/Essigester 1:1 auf Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 0.165 g (22%) 3-Chlor-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als leicht rötlichgefärbte Kristalle. 0.13 g (0.0004 Mol) davon wurden in 20 ml 1N NaOH suspendiert, filtriert und das klare Filtrat mit 1N HCl auf pH 8 gestellt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 0.11 g (15%) 3-Chlor-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid; Smp.: 133°C (Zers.).

55

**Beispiel 50**N-(2,6-Bis-methylamino-pyridin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid Dihydrochlorid

- 5        3.0 g (0.0012 Mol) 4-Amino-2,6-dibrom-pyridin wurden in 60 ml Pyridin gelöst, mit 2.1 ml (0.013 Mol) 3-Trifluormethyl-benzolsulfochlorid versetzt und 5 Std. bei 60°C gerührt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen, zweimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:2 und dann 1:1 chromatographiert. Man erhielt 4.77 g (87%) N-(2,6-Dibrompyridin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid als hellgelbe Kristalle. Durch Umkristallisation in tert.-Butylmethylether wurde eine analytisch reine Probe erhalten; Smp.: 149-151°C.
- 10      0.50 g (0.0011 Mol) N-(2,6-Dibrom-pyridin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurden in 35 ml 10%igem Methylamin mit 0.022 g Cu-Pulver in einem Autoklaven 18 Std. bei 80°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in 50 ml Wasser, stellte den pH-Wert mit 1N HCl auf 8 und extrahierte dreimal mit je 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:9, 1:4, 1:1 und 1:0. Die mit reinem Essigester erhaltene Fraktion wurde in 1N NaOH suspendiert. Nach Filtration wurde das klare Filtrat mit NaCl gesättigt und mit 1N HCl angesäuert bis pH 1. Dabei fiel ein beiger Niederschlag aus, der isoliert wurde. Man erhielt 0.094 g (15%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyridin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid Dihydrochlorid als beige Kristalle; Smp.: >227°C (Zers.).

**Beispiel 51**4-Amino-N-(2-methyl-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 25      1.54 g (0.0082 Mol) 4-Amino-2-brom-6-methyl-pyridin wurden in 25 ml Pyridin gelöst, mit 2.9 g (0.0124 Mol) 4-Acetamino-benzolsulfochlorid versetzt und 16 Std. bei 60°C gerührt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand auf Kieselgel mit Essigester als Lautmittel chromatographiert. Die Produkt enthaltenen Fraktionen wurden vom Lösungsmittel befreit und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 2.17 g (69%) N-[4-(2-Brom-6-methyl-pyridin-4-yl)sulfamoyl]-phenyl]-acetamid als farblose Kristalle; Smp.: 262-264°C (Zers.).
- 30      1.15 g (0.003 Mol) N-[4-(2-Brom-6-methyl-pyridin-4-yl)sulfamoyl]-phenyl]-acetamid wurden in 15 ml 2N NaOH gelöst und 1 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen stellte man mit 2N HCl auf pH 5 und filtrierte den ausgefallenen, farblosen Niederschlag ab. Das Nutschengut wurde mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.95 g (93%) 4-Amino-N-(2-brom-6-methyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als farblose Kristalle; Smp.: >110°C (Zers.).
- 35      0.94 g (0.00275 Mol) 4-Amino-N-(2-brom-6-methyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 50 ml 8M Methylamin in Ethanol in einem Autoklaven 40 Std. bei 135°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in Ethanol, versetzte mit 2 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 1:1, dann 9:1. Man erhielt 0.39 g (48%) 4-Amino-N-(2-methyl-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als farblose Kristalle; Smp.: 173-175°C. 0.081 g (0.00028 Mol) davon wurden aus Methanol, Diethylether und Hexan umkristallisiert, nach dem Trocknen am Hochvakuum in 9 ml Methanol gelöst und mit 2.8 ml 0.1N NaOH versetzt. Das Methanol wurde abdestilliert und der Rückstand zweimal gefriergetrocknet. Man erhielt 0.084 g (97%) 4-Amino-N-(2-methyl-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Natriumsalz (1:1) als weisse Kristalle. MS(ISP): m/e= 293 ( $C_{13}H_{17}N_4O_2S^+$ ). 0.31 g (0.0011 mol) 4-Amino-N-(2-methyl-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 2 ml Methanol gelöst, mit 1 ml 2.4N HCl in Diethylether versetzt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 1 ml Methanol gelöst und langsam auf heftig gerührten Diethylether getropft. Dabei fiel ein farboser Niederschlag aus, der isoliert und am Hochvakuum getrocknet wurde. Man erhielt 0.33 g (87%) 4-Amino-N-(2-methyl-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid (1:1.86) als weisse Kristalle; Smp.: > 170°C (Zers.).

**Beispiel 52**4-Amino-N-(1H-indol-4-yl)-benzolsulfonamid

- 40      0.095 g (0.00072 Mol) 4-Amino-1H-indol wurden in 3 ml Pyridin gelöst, mit 0.20 g (0.00086 Mol) 4-Acetamino-benzolsulfochlorid versetzt und 16 Std. bei 60°C geröhrt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 10 ml 1N HCl aufgenommen, zweimal mit je 20 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde vom Lösungsmittel befreit und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 0.155 g (65%) N-[4-(1H-Indol-4-yl)sulfamoyl]-phenyl]-acetamid als hell-graue Kristalle;

5 Smp.: >260°C.

10 0.15 g (0.00045 Mol) N-[4-(1H-Indol-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 4 ml 1N NaOH gelöst und 1 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen stellte man mit 0.1N HCl auf pH 6 und filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Das Nutschengut wurde mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Anschliessend chromatographierte man auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:1. Man erhielt 0.085 g (66%) 4-Amino-N-(1H-indol-4-yl)-benzolsulfonamid als weissen amorphen Feststoff; Smp.: 215°C.

15 Beispiel 63

20 4-Amino-N-(2-methylamino-6-trifluormethyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

25 0.15 g (0.00076 Mol) 4-Amino-2-chlor-6-trifluorpyridin wurden in 4 ml Pyridin gelöst, mit 0.26 g (0.0015 Mol) 4-Aminobenzolsulfotrichlorid versetzt und 20 Std. bei 60°C gerührt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 10 ml 1N HCl aufgenommen, zweimal mit je 20 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde vom Lösungsmittel befreit und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 0.20 g (67%) N-[4-(2-Chlor-6-trifluormethyl-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als orange-gelbe Kristalle; MS(ISP): m/e = 394 ( $C_{14}H_{12}ClF_3N_3O_3S^+$ ).

30 0.20 g (0.0005 Mol) N-[4-(2-Chlor-6-trifluormethyl-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in einem Gemisch aus 5 ml 1N NaOH und 5 ml Dioxan gelöst und 5 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen destillierte man das Dioxan ab, stellte man mit 0.1N HCl auf pH 6, extrahierte die wässrige Phase mit Essigester, wusch mit ges. Kochsalzlösung gegen und trocknete die org. Phase über  $Na_2SO_4$ . Anschliessend chromatographierte man auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:4. Man erhielt 0.06 g (34%) 4-Amino-N-(2-chlor-6-trifluormethyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als hellgelbe Kristalle; Smp.: 179-181°C.

35 0.052 g (0.00015 Mol) 4-Amino-N-(2-chlor-6-trifluormethyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 30 ml 8M Methylamin in Ethanol in einem Autoklaven 80 Std. bei 135°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in Ethanol, versetzte mit 2 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:2. Man erhielt 0.036 g (70%) 4-Amino-N-(2-methylamino-6-trifluormethyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als farblose Kristalle; Smp.: > 68°C (Zers.).

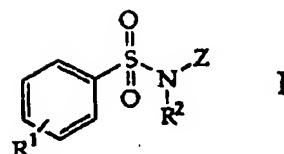
40 Beispiel A

45 Es werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

	mg/Tablette
Wirkstoff	100
Lactose pulv.	95
Maisstärke weiss	35
Polyvinylpyrrolidon	8
Na-carboxymethylstärke	10
Magnesiumstearat	2
Tablettengewicht	250

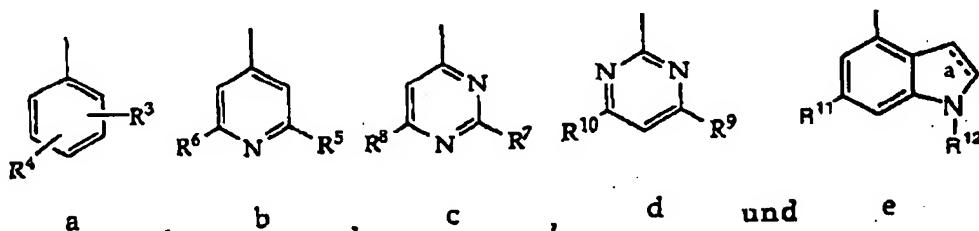
50 Patentansprüche

55 1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



10        worin

Z        eine substituierte Phenyl-, substituierte Pyridyl-, substituierte Pyrimidyl- und substituierte Indolylgruppe der Formeln a-e



25

worin

R¹       Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl;

30       R²       Wasserstoff oder niederes Alkyl;

R³       Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, CF₃, niederes Alkoxy oder Halogen;

R⁴       Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen;

R⁵       Wasserstoff, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy oder Halogen;

35       R⁶       niederes Alkyl, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, Halogen oder CF₃;

R⁷       Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylsulfanyl, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;

R⁸       Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, niederes

40       R⁹ und R¹⁰       Alkylsulfanyl, Halogen, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;

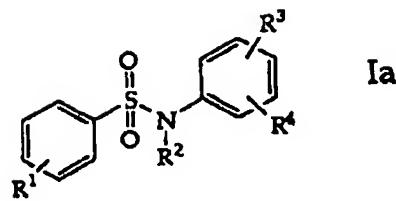
R¹¹       Wasserstoff oder Halogen;

R¹²       Wasserstoff oder niederes Alkyl, und

a        gegebenenfalls eine Doppelbindung bedeuten mit der Massgabe, dass R⁷ und R⁸ nicht gleichzeitig Methoxy bedeuten.

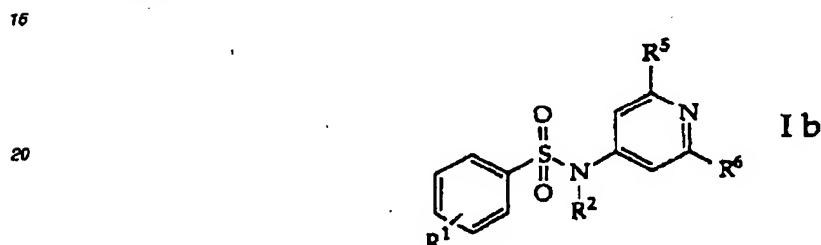
45       sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze als therapeutische Wirkstoffe gegen zentralnervöse Störungen bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

- 50       2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bei Psychosen, Schizophrenie, manischen Depressionen, Depressionen, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Parkinson'scher Krankheit, amyotropher Lateralsklerose, Alzheimer'scher Krankheit und Huntington'scher Krankheit.
- 55       3. Verwendung von Verbindungen der Formel Ia aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1 und 2,



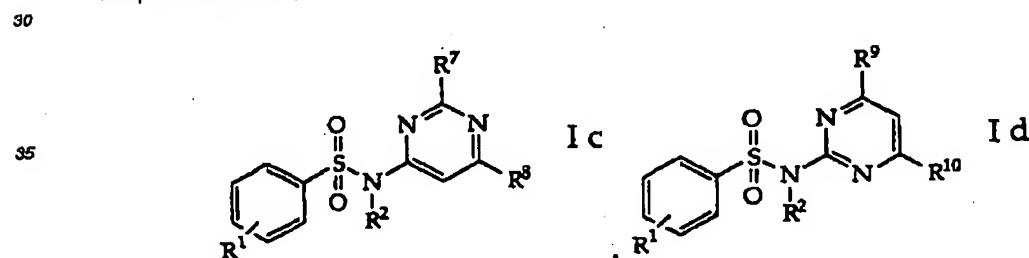
10 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel Ib aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I gemäss Ansprüchen  
1 und 2,



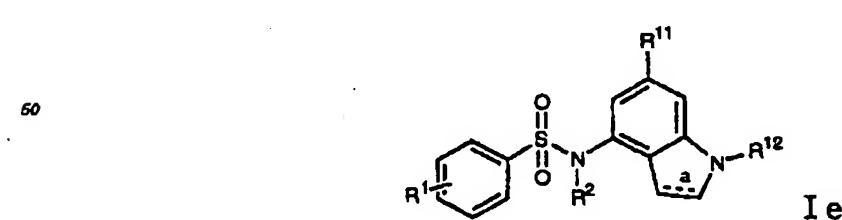
25 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

5. Verwendung von Verbindungen der Formeln Ic und Id aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I gemäss  
Ansprüchen 1 und 2,



40 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

- 45 6. Verwendung von Verbindungen der Formel Ie aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I gemäss Ansprüchen  
1 und 2,



55 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und a die in Formel I angegebene Bedeutung haben.

EP 0 815 861 A1

7. Verwendung von

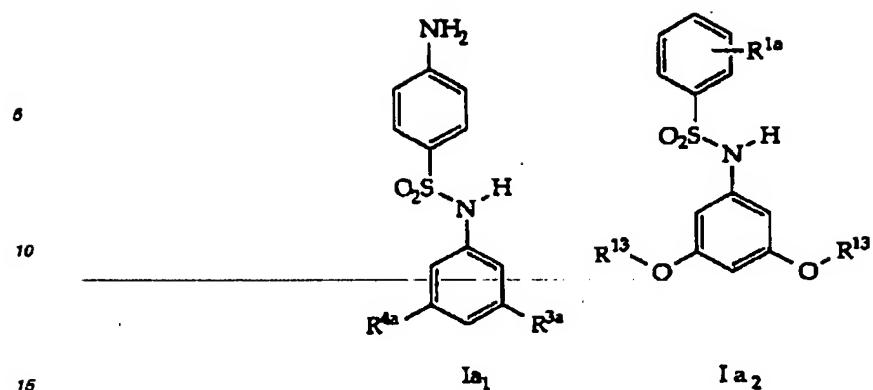
4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
5 4-Amino-N-(6-ethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
10 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-N-methyl-benzolsulfonamid;  
15 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
20 4-Amino-N-(6-methylamino-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
25 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamide;  
4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid und  
4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid  
30 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-chlor-benzolsulfonamid;  
N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid;  
35 4-Amino-N-(2-methyl-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(3,5-dimethoxy-phenyl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(3,5-dichlor-phenyl)-benzolsulfonamid;  
40 4-Amino-N-(3,5-dibrom-phenyl)-benzolsulfonamid und  
4-Amino-N-(1H-Indol-4-yl)-benzolsulfonamid  
gemäss Ansprüchen 1 - 6.

8. Verbindungen der Formeln Ia<sub>1</sub> und Ia<sub>2</sub> aus der Gruppe der Verbindungen der Formel Ia aus Anspruch 3,

45

50

55



worin

- 20       $R^{1a}$     S-Trifluormethyl, S-Halogen oder 4-Halogen;  
 $R^{3a}$     Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, Amino oder niederes Alkylamino;  
 $R^{4a}$     Amino oder niederes Alkylamino und  
 $R^{13}$     niederes Alkyl bedeuten,

25      mit der Einschränkung, dass, wenn  $R^{4a}$  Amino bedeutet,  $R^{3a}$  von Wasserstoff verschieden ist,  
sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

9. Verbindungen der Formel  $Ia_1$  gemäß Anspruch 8, worin

- 30       $R^{3a}$     Wasserstoff, Amino oder Methylamino;  
 $R^{4a}$     Amino oder Methylamino bedeuten;

35      sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

10. Verbindung der Formel  $Ia_2$  gemäß Anspruch 8, worin

- 40       $R^{1a}$     S-Trifluor-methyl;  
 $R^{13}$     Methyl bedeuten;

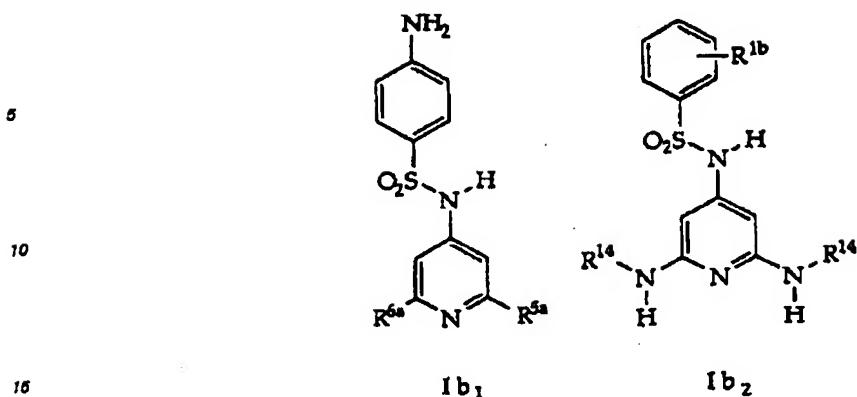
45      sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

11. Verbindungen der Formeln  $Ib_1$  und  $Ib_2$  aus der Gruppe der Verbindungen der Formel  $Ib$  aus Anspruch 4,

46

50

55



worin

20  $R^{1b}$  4-Halogen, 3-Halogen oder 3-Trifluormethyl;

$R^{5a}$  Wasserstoff, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino oder Halogen;

25  $R^{6a}$  niederes Alkyl,  $CF_3$ , niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, oder Halogen und  
 $R^{14}$  niederes Alkyl bedeuten, mit der Einschränkung, dass, wenn  $R^{6a}$  Halogen bedeutet,  $R^{5a}$  von

30 Wasserstoff verschieden ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

35 12. Verbindungen der Formeln  $Ib_1$  gemäß Anspruch 11, worin

30  $R^{5a}$  Wasserstoff, Methylamino, Ethylamino, di-Methylamino, Chlor oder Brom und

35  $R^{6a}$  Methyl, Methylamino, Ethylamino, di-Methylamino oder Brom bedeuten,

40 mit der Einschränkung, dass wenn  $R^{6a}$  Brom bedeutet,  $R^{5a}$  von Wasserstoff verschieden ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

45 13. Verbindungen der Formeln  $Ib_2$  gemäß Anspruch 11, worin

40  $R^{1b}$  4-Chlor, 3-Chlor oder 3-Trifluor-methyl;

45  $R^{14}$  Methyl bedeuten;

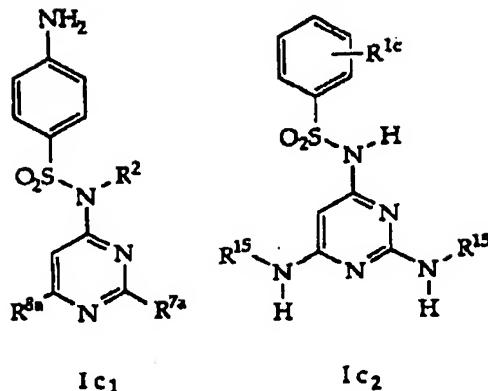
50 sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

55 14. Verbindungen der Formeln  $Ic_1$  und  $Ic_2$  aus der Gruppe der Verbindungen der Formel  $Ic$  aus Anspruch 5,

45

50

55



27 **worin**

- 25 R<sup>1c</sup> Wasserstoff, 4-Halogen, 4-niederes Alkyl, 3-Halogen, 3-Trifluormethyl;  
 R<sup>2</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl;  
 R<sup>7a</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;  
 R<sup>8a</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, Pyrrolidin-1-yl oder  
 Azetidin-1-yl und  
 R<sup>15</sup> niederes Alkyl bedeuten,  
 mit der Einschränkung, dass, wenn R<sup>7a</sup> di-niederes Alkylamino bedeutet, R<sup>8a</sup> von niederm Alkoxy und von di-nie-  
 derem Alkylamino verschieden ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.  
 30

### 15 Verbindungen der Formel Ic, gemäss Anspruch 14, worin

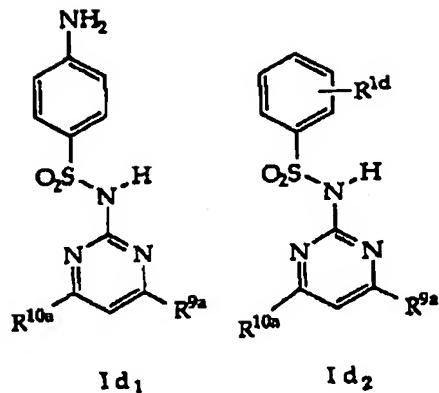
- 35      R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methyl;  
 R<sup>7a</sup> Amino, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, iso-Propylamino, Dimethylamino, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl  
 oder Azetidin-1-yl;  
 R<sup>8a</sup> Amino, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, iso-Propylamino, Dimethylamino, Benzylamino, Methoxy,  
 Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl bedeuten.  
 40      mit der Einschränkung, dass, wenn R<sup>7a</sup> Dimethylamino bedeutet, R<sup>8a</sup> von Dimethylamino und Methoxy verschie-  
 den ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

#### 16. Verbindungen der Formel $Ic_2$ gemäß Anspruch 14, worin

- 45 R<sup>1c</sup> Wasserstoff, 4-Fluor, 4-Chlor, 4-Methyl, 4-t. Butyl, 3-Chlor, 3-Trifluormethyl und  
 R<sup>15</sup> Methyl bedeuten;  
 sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

17. Verbindungen der Formeln  $Id_1$  und  $Id_2$  aus der Gruppe der Verbindungen der Formel  $Id$  aus Anspruch 5 .

55

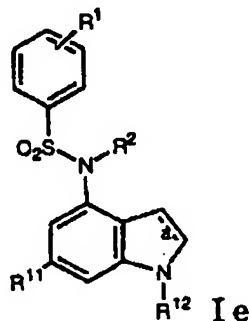


20 **worIn**

R<sub>1d</sub> 3-Trifluormethyl, 4-Trifluormethyl, 3-Halogen oder 4-Halogen und  
 R<sub>9a</sub> und R<sub>10a</sub> niederes Alkylamino bedeuten,

sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

#### **18. Verbindungen der Formel Ie aus Anspruch 6,**

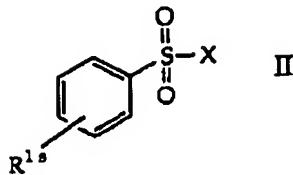


worin  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^{11}$ ,  $B^{12}$  und  $a$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben.

45 19. Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung und/oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 8 - 18 und mindestens ein therapeutisch inertes Excipient.

**20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss Ansprüchen 8 - 18 und ihrer Salze aus einer Verbindung der Formel II,**

5



10

worin

R<sup>1a</sup> die für R<sup>1</sup> angegebene Bedeutung hat oder geschütztes Amino und

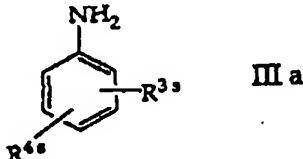
15

X Halogen oder -NHY bedeuten, und Y für ein Alkalimetall, beispielsweise Natrium oder Kalium, steht,  
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II, in der X Halogen bedeutet,

20

a) mit einer Verbindung der Formel

25



30

worin

R<sup>3a</sup> Wasserstoff, niederes Alkoxy, Halogen, geschütztes Amino oder geschütztes niederes Alkylamino und

35

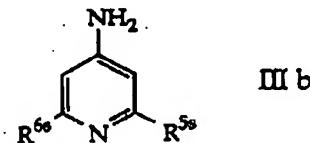
R<sup>4a</sup> geschütztes Amino oder geschütztes niederes Alkylamino

bedeuten, umsetzt und die Aminoschutzgruppen abspaltet; oder

40

b) mit einer Verbindung der Formel

45



50

worin

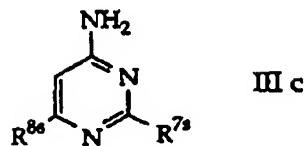
R<sup>5a</sup> Halogen und

55

R<sup>6a</sup> Halogen, niederes Alkyl oder CF<sub>3</sub> bedeuten, umsetzt und das Reaktionsprodukt gegebenenfalls mit  
niederm Alkylamin oder di-niederm Alkylamin behandelt und die Aminoschutzgruppe abspaltet ;  
oder

EP 0 815 861 A1

c) mit einer Verbindung der Formel



10

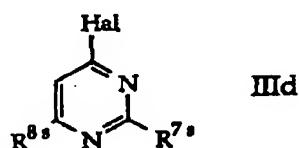
worin

R<sup>78</sup> Mercapto und  
R<sup>86</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl bedeuten, umsetzt und gegebenenfalls die Aminoschutzgruppe abspaltet, oder

15

d) eine Verbindung der Formel II, in der X -NHY bedeutet, zunächst mit einer Verbindung der Formel

20



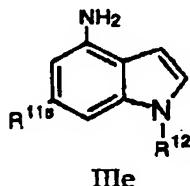
25

worin

R<sup>78</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl und  
R<sup>86</sup> Halogen bedeuten, umsetzt, und dann das Reaktionsprodukt gegebenenfalls mit einem niederen Alkylamin, di-niederen Alkylamin, Azetidin, Pyrrolidin oder einem Alkoholat behandelt; oder

e) eine Verbindung der Formel II, in der X Halogen bedeutet, mit einer Verbindung der Formel

35



40

45

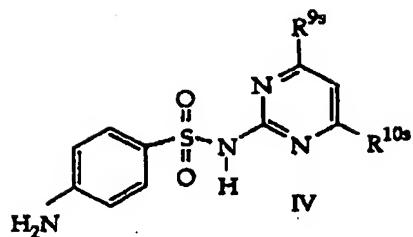
worin

R<sup>116</sup> Wasserstoff oder Halogen und R<sup>12</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, umsetzt und anschliessend gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel I reduziert, worin a keine Doppelbindung bedeutet, oder dadurch, dass man

50

f) eine Verbindung der Formel

55



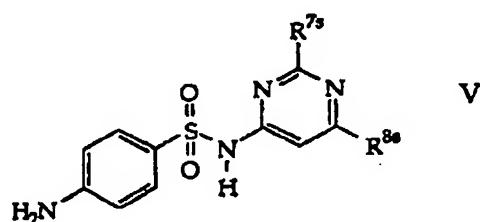
worin

15

R<sup>9a</sup> und R<sup>10a</sup> niederes Alkoxy bedeuten, mit einem niederen Alkylamin umsetzt, oder

g) ein Sulfadimethoxin der Formel V

20



30

worin

35

R<sup>7a</sup> und R<sup>8a</sup> niederes Alkoxy bedeuten, mit einem niederen Alkylamin umsetzt und

h) erwünschtestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt.

21. Verbindungen nach einem der Ansprüche 8 - 18, sofern durch ein Verfahren nach Anspruch 20 oder ein dazu äquivalentes Verfahren hergestellt.

40

22. Verbindungen nach einem der Ansprüche 8 - 18 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe, im Speziellen zur Bekämpfung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen.

45

23. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 8 - 18 als therapeutische Wirkstoffe.

50

24. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 8 - 18 bei der Bekämpfung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen wie Psychosen, Schizophrenie, manischen Depressionen, Depressionen, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Parkinson'scher Krankheit, amyotropher Lateralsklerose, Alzheimer'scher Krankheit und Huntington'scher Krankheit bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

55



Europäisches **EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT**  
Patentamt

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
Übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 97 10 9984

<b>EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE</b>			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Bereit Anspruch	KLASSEFIKATION DER ANMELDUNG (InCLC)
D,X	WO 92 14456 A (SHAPIRO) 3.September 1992 * claim 2, page 103-105, especially page 104, line 35 *	1-3,7	A61K31/505 A61K31/44 A61K31/40 A61K31/63 A61K31/18 C07D213/76 C07D209/40 C07D239/50 C07D239/48 C07C311/44 C07C311/21
<b>UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE</b> Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen. Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche: <b>Siehe Ergänzungsblatt C</b>			
<small>Recherchenort</small> <b>DEN HAAG</b>		<small>Abschlußdaten der Recherche</small> <b>27. Oktober 1997</b>	<small>Prüfer</small> <b>Mair, J</b>
<small>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</small>			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Verdifferenzierung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund D : rechtsoffizielle Offenbarung P : Zeitschriftenzur			
<small>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundlagen            E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist            D : In der Anmeldung angeführtes Dokument            L : aus anderen Gründen ergerührtes Dokument            &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überschneidendes Dokument</small>			



**UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE**

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.

Vollständig recherchierte Patentansprüche:

Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 1-24

Nicht recherchierte Patentansprüche:

Grund für die Beschränkung der Recherche: Wegen der grossen Zahl der Verbindungen, die die Formel in Anspruch 1 theoretisch definiert, wurde die Recherche aus ökonomischen Gründen beschränkt. Die Recherche beschränkte sich auf den Beispielen und das allgemeine erforderliche Konzept.



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



EP 0 815 861 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
07.01.1998 Patentblatt 1998/02(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 31/505, A61K 31/44,  
A61K 31/40, A61K 31/63,  
A61K 31/18, C07D 213/76,  
C07D 209/40, C07D 239/50,  
C07D 239/48, C07C 311/44,  
C07C 311/21

(21) Anmeldenummer: 97109984.1

(22) Anmeldetag: 19.06.1997

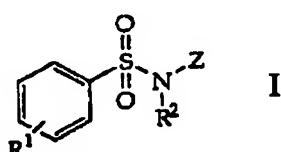
(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

- Godel, Thierry  
4056 Basel (CH)
- Riemer, Claus  
79110 Freiburg (DE)
- Steiglitz, Andrew  
68400 Riedisheim (FR)

(30) Priorität: 28.06.1996 EP 96110462  
01.04.1997 EP 97105363(74) Vertreter: Poppe, Regina et al  
F.Hoffmann-La Roche AG  
Patent Department(PLP),  
124 Grenzacherstrasse  
4070 Basel (CH)(71) Anmelder:  
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
4070 Basel (CH)(72) Erfinder:  
• Bös, Michael  
4310 Rheinfelden (CH)

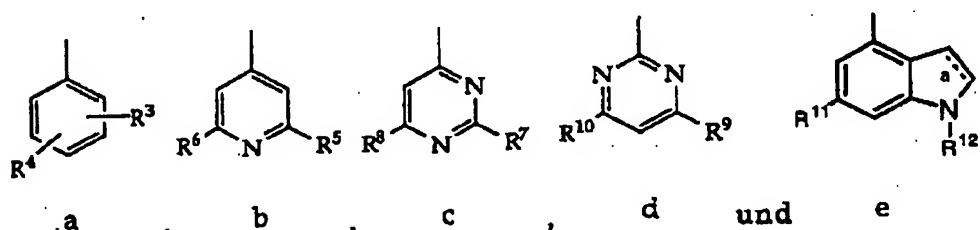
## (54) Sulfonamide und Ihre Verwendung

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

Z eine substituierte Phenyl-, substituierte Pyridyl-, substituierte Pyrimidyl- oder substituierte Indolylgruppe der Formeln a-e

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, Halogen oder Trifluor-

EP 0 815 861 A1

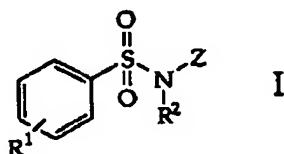
EP 0 815 861 A1

$R^2$ : methyl;  
 $R^3$ : Wasserstoff oder niederes Alkyl;  
 $R^4$ : Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl,  $CF_3$ , niederes Alkoxy oder Halogen;  
 $R^5$ : Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkoxy oder Halogen;  
 $R^6$ : niederes Alkyl, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy oder Halogen oder  $CF_3$ ;  
 $R^7$ : niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, Halogen oder  $CF_3$ ; Mercapto, Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylsulfanyl, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;  
 $R^8$ : Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylsulfanyl, Halogen, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;  
 $R^9$  und  $R^{10}$ : unabhängig voneinander niederes Alkoxy oder niederes Alkylamino;  
 $R^{11}$ : Wasserstoff oder Halogen;  
 $R^{12}$ : Wasserstoff oder niederes Alkyl, und  
a gegebenenfalls eine Doppelbindung bedeuten mit der Massgabe, dass  $R^7$  und  $R^8$  nicht gleichzeitig Methoxy bedeuten,

sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze als therapeutische Wirkstoffe gegen zentralnervöse Störungen bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

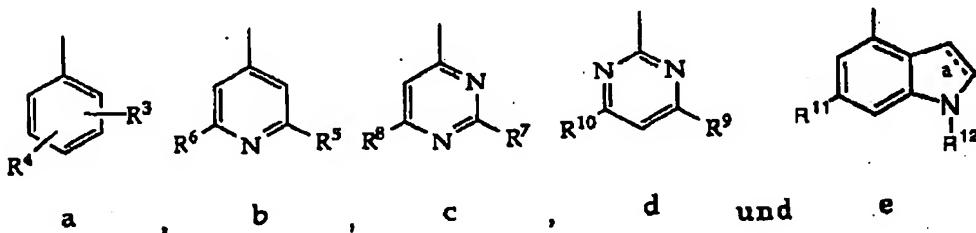
**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I beziehungsweise ihre Verwendung als therapeutische Wirkstoffe,



15        worin

Z        eine substituierte Phenyl-, substituierte Pyridyl-, substituierte Pyrimidyl- oder substituierte Indolylgruppe  
der Formeln a-e



30

R<sup>1</sup>        Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl;

R<sup>2</sup>        Wasserstoff oder niederes Alkyl;

35    R<sup>3</sup>        Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, CF<sub>3</sub>, niederes Alkoxy oder Halogen;

R<sup>4</sup>        Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen;

R<sup>5</sup>        Wasserstoff, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy oder Halogen;

R<sup>6</sup>        niederes Alkyl, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, Halogen oder CF<sub>3</sub>;

40    R<sup>7</sup>        Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylsulfanyl, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;

R<sup>8</sup>        Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylsulfanyl, Halogen, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>        unabhängig voneinander niederes Alkoxy oder niederes Alkylamino;

45    R<sup>11</sup>        Wasserstoff oder Halogen;

R<sup>12</sup>        Wasserstoff oder niederes Alkyl, und

a        gegebenenfalls eine Doppelbindung bedeuten mit der Massgabe, dass R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> nicht gleichzeitig Methoxy bedeuten, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

50

Die Formel I umfasst bekannte und noch neue Verbindungen.

Sowohl die an sich bereits bekannten als auch die neuen Verbindungen besitzen überraschenderweise eine selektive Affinität zu 5HT-6 Rezeptoren. Sie eignen sich somit zur Behandlung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen wie beispielsweise von Psychosen, Schizophrenie, manischen Depressionen ( Bryan L. Roth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 268, Seite 1403-1410 (1994) ), Depressionen ( David R. Sibley et al., Mol. Pharmacol., 43, Seite 320-327 (1993) ), neurologischen Störungen ( Anne Bourson et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 274, Seite 173-180 (1995) ; R. Ward et al., Neuroscience, 64, Seite 1105-1110 (1995) ), Gedächtnissstörungen, der Parkinson'schen Krankheit, der amyotrophen Lateralsklerose, der Alzheimer'schen Krankheit und der Huntington'sche Krankheit ( Andrew J. Sleight et

al., Neurotransmissions, 11, Seite 1-5 (1995).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und von deren pharmazeutisch anwendbaren Salzen zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten der oben erwähnten Art bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel, die neuen Verbindungen der Formeln Ia<sub>1</sub>, Ia<sub>2</sub>, Ib<sub>1</sub>, Ib<sub>2</sub>, Ic<sub>1</sub>, Ic<sub>2</sub>, Id<sub>1</sub>, Id<sub>2</sub> und Ie oder deren pharmazeutisch anwendbare Salze als solche oder zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe, die Herstellung dieser neuen Verbindungen, Arzneimittel, enthaltend eine neue oder bekannte Verbindung der Formel I oder pharmazeutisch anwendbare Salze davon sowie die Herstellung solcher Arzneimittel.

5 Verbindungen der Formel I, worin Z ein substituierter Phenylrest ist, sind z. B. von R. Behnisch et al. in *Chemische Berichte*, 81, No. 4, Seite 297-306, (1947) beschrieben, beispielsweise Verbindungen mit Halogen-Substituenten am

10 Phenylrest wie 4-Amino-N-(3,5-dichlor-phenyl)-benzolsulfonamid oder 4-Amino-N-(3,5-dibrom-phenyl)-benzolsulfonamid, oder Verbindungen mit Methyl- oder Methoxy- Substituenten am Phenylrest wie 4-Amino-N-(3,5-dimethyl-phenyl)-benzolsulfonamid oder 4-Amino-N-(3,5-dimethoxy-phenyl)-benzolsulfonamid. Die hier beschriebenen Sulfonamide besitzen eine Wirkung gegen Malaria.

15 J. L. Fedrick et al. beschreiben in *Journal of Org. Chem.*, 26, Seite 4715-4716, (1961) Fluorsulfanilanilide wie beispielsweise die Verbindung 4-Amino-N-(3,5-difluor-phenyl)-benzolsulfonamid sowie deren Herstellung und Verwendung als antibakterielle Mittel.

18 Ferner beschreibt J. K. Seydel in *Mol. Pharmacol.*, 2, Seite 259-265, (1966) die *in vitro* Aktivität einer Reihe von Sulfonamiden gegen *E. coli*.

20 Bergelm et al. beschreiben in *Journal of the American Chem. Soc.*, 69, Seite 583-587, (1947) die Herstellung einfacher Aminosulfanilanide als mögliche Antimalariamittel wie beispielsweise die Verbindung 4-Amino-N-(3-methoxy-phenyl)-benzolsulfonamid.

25 Keine der oben aufgeführten Veröffentlichungen erwähnen, dass Phenyl-benzolsulfonamide auch als wirksame Verbindungen zur Behandlung von neurologischen Störungen geeignet sein könnten.

Verbindungen der Formel I, worin Z ein substituierter Pyridinrest ist, sind beispielsweise von R. Urban et al. in *Helvetica Chimica Acta*, 47, Seite 363-377, (1964) beschrieben, beispielsweise die Verbindungen 4-Amino-N-(4,6-dimethoxy-pyridin-2-yl)-benzolsulfonamid, 4-Amino-N-(2-methoxy-6-brom-pyridin-3-yl)-benzolsulfonamid, 4-Amino-N-(2-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid oder 4-Amino-N-(2,6-dimethoxy-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid. Beschrieben wird die Herstellung von Aminomethoxypyridinen und Sulfanilamiden und deren antibakterielle Eigenschaften. Auch in dieser Veröffentlichung findet sich keinerlei Hinweis auf eine mögliche Wirkung gegen neurologische

30 Störungen.

35 Verbindungen der Formel I, worin Z ein substituierter Pyrimidinrest ist, sind z. B. von Bretschneider et al. in *Monatsschrift für Chemie*, 92, Seite 183-192, (1961) beschrieben. Es wird die Herstellung von 2,6-disubstituierten 4-Sulfanilamido-pyrimidinen beschrieben, beispielsweise von der Verbindung 4-Amino-N-(2,6-diethylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid. In *Monatsschrift für Chemie*, 95, Seite 207-213, (1964) beschreiben Bretschneider et al. weitere Synthesen zur Herstellung von 6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxypyrimidin.

40 W. Baker et al. beschreiben in *Journal of the American Chem. Soc.*, 69, Seite 3072-3078, (1947) die Herstellung von substituierten Sulfanilamido-pyrimidinen sowie deren mögliche Verwendung als antibakterielle Mittel, wie beispielsweise die Verbindung 4-Amino-N-(4,8-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)-benzolsulfonamid.

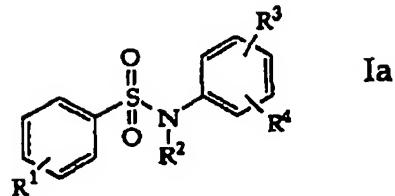
In der französischen Patentanmeldung FR 1 383 287 sind Sulfanilderivate von 2,6-disubstituierten Pyrimidinen beschrieben, wie beispielsweise die Verbindung 4-Amino-N-(2,6-bis-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid.

45 Keine dieser Veröffentlichungen erwähnt, dass Sulfonamide, die einen Pyrimidinrest tragen, auch als wirksame Verbindungen zur Behandlung von neurologischen Störungen geeignet sein könnten.

50 In der Internationalen Patentanmeldung WO 92/14456 wird ganz allgemein die Verwendung von Verbindungen, die eine primäre Aminogruppe tragen, zur Behandlung von neurologischen Störungen beschrieben. Eine Vielzahl verschiedener Verbindungsgruppen, wie zum Beispiel p-Aminobenzoësäuren, p-Aminophenylessig säuren, Aminonikotinsäure, 2,3-diaminopropionsäure u.s.w. werden genannt. In dieser Aufzählung verschiedener Verbindungsgruppen werden u.a. auch Sulfanilamide und 1-Amino substituierte Derivate von Sulfanilamiden ( $p\text{-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHR}$ ) genannt. Die speziell genannte Verbindung 4-Amino-N-(2,6-dimethoxy-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wird mit Hilfe eines Disclaimers von der Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten der oben erwähnten Art Störungen ausgeschlossen.

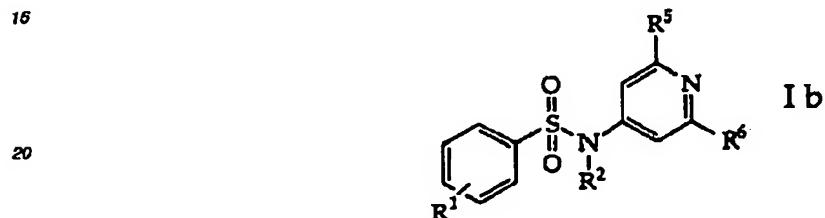
55 Die Verbindungen der Formel I umfassen folgende Gruppen:

a) Anilide der Formel Ia,



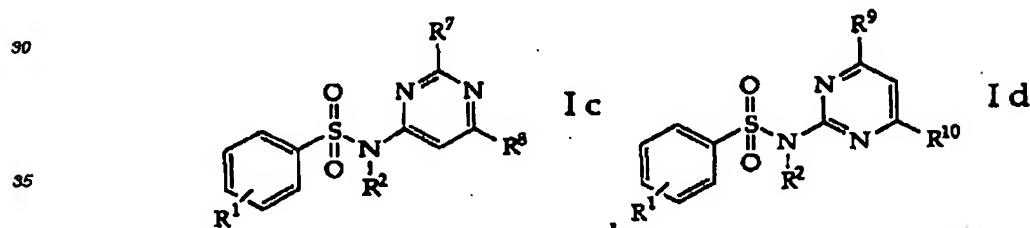
10 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben;

b) Verbindungen der Formel Ib,



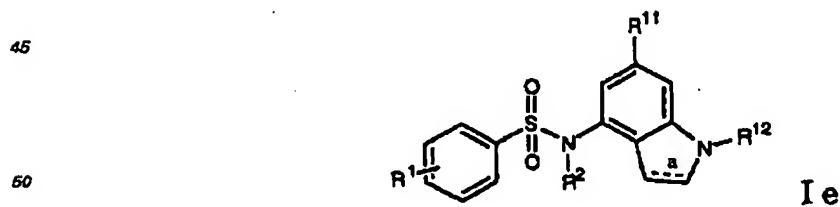
25 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

c) Verbindungen der Formeln Ic und Id,



40 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und

d) Verbindungen der Formeln Ie



55 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und a die in Formel I angegebene Bedeutung haben.

Die folgenden Verbindungen der Formeln Ia, Ib, Ic, Id und Ie sind für eine Verwendung der oben beschriebenen Art besonders bevorzugt:

EP 0 815 861 A1

4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(6-ethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
5 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
10 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-N-methyl-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
15 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(6-methylamino-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
20 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamide;  
25 4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid.  
30 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-chlor-benzolsulfonamid;  
35 N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-methyl-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
40 4-Amino-N-(3,5-dimethoxy-phenyl)-benzenesulfonamide;  
4-Amino-N-(3,5-dichloro-phenyl)-benzenesulfonamide;  
45 4-Amino-N-(3,5-dibromo-phenyl)-benzenesulfonamide und  
4-Amino-N-(1H-indol-4-yl)-benzolsulfonamid.

Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Ausdruck "niederes Alkyl" bezeichnet Reste von 1 bis 7, vorzugsweise von 1 bis 4 Kohlenstoff-Atomen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl und t-Butyl.

Der Ausdruck "niederes Alkoxy" bezeichnet einen über ein Sauerstoffatom gebundenen niederen Alkyrest im

45 Sinne der vorstehenden Definition, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy und t-Butoxy.

Der Ausdruck "niederes Alkylamino" bezeichnet einen über eine NH-Gruppe gebundenen niederen Alkyrest im Sinne der vorstehenden Definition, wie beispielsweise Methylamino und Ethylamino.

Der Ausdruck "di-niederes Alkylamino" bezeichnet zwei gleiche oder verschiedene über ein Stickstoffatom gebundene niederen Alkyreste im Sinne der vorstehenden Definition, wie beispielsweise Dimethylamino, Diethylamino oder Methyl-ethyl-amino.

Der Ausdruck "niederes Alkylsulfanyl" bezeichnet einen über ein Schwefelatom gebundenen niederen Alkyrest im Sinne der vorstehenden Definition, wie beispielsweise Methylsulfanyl (-S-CH<sub>3</sub>) und Ethylsulfanyl (-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Der Ausdruck "Halogen" umfasst Fluor, Chlor, Brom und Jod.

55 In bezug auf Formel I sind die folgenden bekannten Verbindungen für die Anwendung als therapeutische Wirkstoffe bevorzugt bzw. besonders bevorzugt:

4-Amino-N-(3,5-dimethoxy-phenyl)-benzolsulfonamid,

4-Amino-N-(3,5-dichlor-phenyl)-benzolsulfonamid,

4-Amino-N-(3,5-dibrom-phenyl)-benzolsulfonamid.,

5 4-Amino-N-(3,5-dimethyl-phenyl)-benzolsulfonamid,

4-Amino-N-(3-methoxy-phenyl)-benzolsulfonamid.

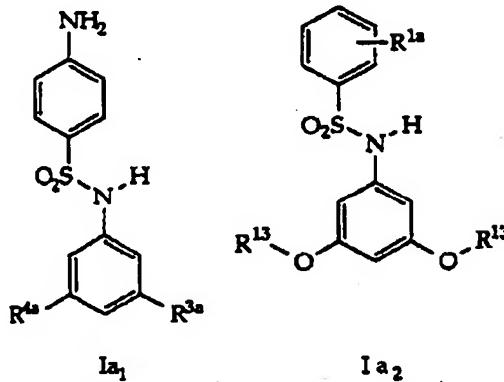
Neue Verbindungen der Formel Ia sind Verbindungen der Formeln Ia<sub>1</sub> und Ia<sub>2</sub>.

10

15

20

25



worin

30 R<sup>1a</sup>: 3-Trifluormethyl, 3-Halogen oder 4-Halogen;

R<sup>3a</sup>: Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, Amino oder niederes Alkylamino;

R<sup>4a</sup>: Amino oder niederes Alkylamino und

R<sup>13</sup>: niederes Alkyl bedeuten,

35 mit der Einschränkung, dass wenn R<sup>4a</sup> Amino bedeutet, R<sup>3a</sup> von Wasserstoff verschieden ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Bevorzugte neue Verbindungen der Formel Ia<sub>1</sub>, worin

R<sup>3a</sup>: Wasserstoff, Amino oder Methylamino;

40 R<sup>4a</sup>: Amino oder Methylamino bedeuten,

und deren Herstellung sind in den Beispielen 34-36 beschrieben.

Beispiel 37 beschreibt die Herstellung einer neuen Verbindung der Formel Ia<sub>2</sub>, worin R<sup>1a</sup> 3-Trifluormethyl und R<sup>13</sup> Methyl bedeutet.

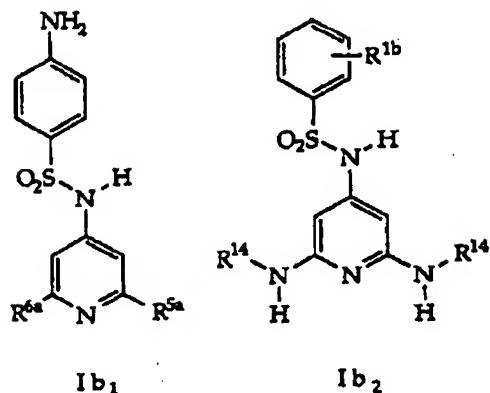
45 In bezug auf Formel Ib sind die folgenden bekannten Verbindungen für die Anwendung als therapeutische Wirkstoffe bevorzugt:

4-Amino-N-(2,6-dimethoxy-pyridin-4-yl)-benzol-sulfonamid.

50 4-Amino-N-(2-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid.

Neue Verbindungen der Formel Ib sind Verbindungen der Formeln Ib<sub>1</sub> und Ib<sub>2</sub>.

55



20                   worin

- $R^{1b}$     4-Halogen, 3-Halogen oder 3-Trifluormethyl;
- $R^{5a}$     Wasserstoff, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino oder Halogen;
- $R^{8a}$     niederes Alkyl,  $CF_3$ , niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, oder Halogen und
- 25         $R^{14}$     niederes Alkyl bedeuten,

mit der Einschränkung, dass wenn  $R^{6a}$  Halogen bedeutet,  $R^{5a}$  von Wasserstoff verschieden ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Bevorzogene neue Verbindungen der Formel  $Ib_1$ , worin

- 30         $R^{6a}$     Wasserstoff, Methylamino, Ethylamino, di-Methylamino, Chlor oder Brom und  
 $R^{5a}$     Methyl, Methylamino, Ethylamino, di-Methylamino oder Brom bedeuten,

35        mit der Einschränkung, dass wenn  $R^{6a}$  Brom bedeutet,  $R^{5a}$  von Wasserstoff verschieden ist,  
und deren Herstellung sind in den Beispielen 38 - 47, 51 und 53 beschrieben.

Bevorzogene neue Verbindungen der Formel  $Ib_2$ , worin

- 40         $R^{1b}$     4-Chlor, 3-Chlor oder 3-Trifluormethyl und  
 $R^{14}$     Methyl bedeuten,

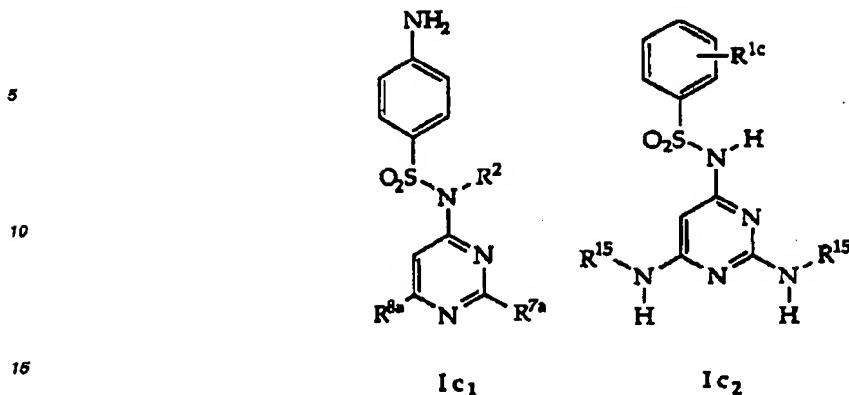
und deren Herstellung sind in den Beispielen 48 - 50 beschrieben.

Neue Verbindungen der Formel  $Ic$  sind Verbindungen der Formeln  $Ic_1$  und  $Ic_2$ .

45

50

55



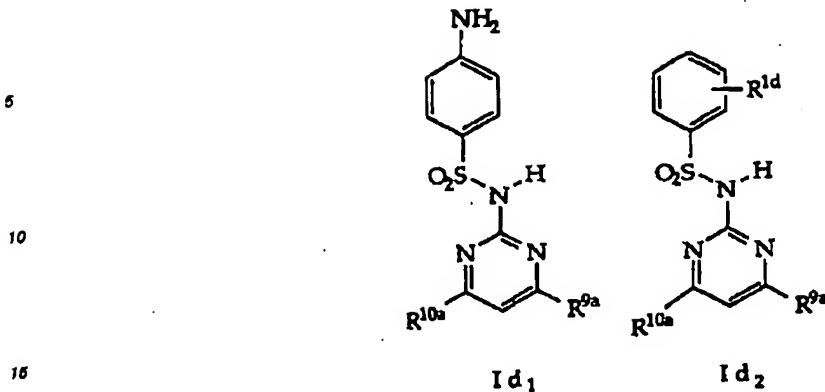
20  
worin

- $R^{1c}$  Wasserstoff, 4-Halogen, 4-niederes Alkyl, 3-Halogen, 3-Trifluormethyl;
  - $R^2$  Wasserstoff oder niederes Alkyl;
  - 25  $R^{7a}$  Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;
  - $R^{8a}$  Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl und
  - $R^{15}$  niederes Alkyl bedeuten,
  - 30 mit der Einschränkung, dass wenn  $R^{7a}$  di-niederes Alkylamino bedeutet,  $R^{8a}$  von niederm Alkoxy und von di-niederm Alkylamino verschieden ist,  
sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.
- Bevorzugte neue Verbindungen der Formel Ic<sub>1</sub>, worin
- 35  $R^2$  Wasserstoff oder Methyl;
  - $R^{7a}$  Amino, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Iso-Propylamino, Dimethylamino, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;
  - $R^{8a}$  Amino, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Iso-Propylamino, Dimethylamino, Benzylamino, Methoxy, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl bedeuten,
  - 40 mit der Einschränkung, dass, wenn  $R^{7a}$  Dimethylamino bedeutet,  $R^{8a}$  von Dimethylamino und Methoxy verschieden ist,  
und deren Herstellung sind in den Beispielen 1 - 25 beschrieben.
- Bevorzugte neue Verbindungen der Formel Ic<sub>2</sub>, worin
- 45  $R^{1c}$  Wasserstoff, 4-Fluor, 4-Chlor, 4-Methyl, 4-tert. Butyl, 3-Chlor, 3-Trifluormethyl und
  - $R^{15}$  Methyl bedeuten,

und deren Herstellung sind in den Beispielen 27 - 33 beschrieben.  
Neue Verbindungen der Formel Id sind Verbindungen der Formeln Id<sub>1</sub> und Id<sub>2</sub>,

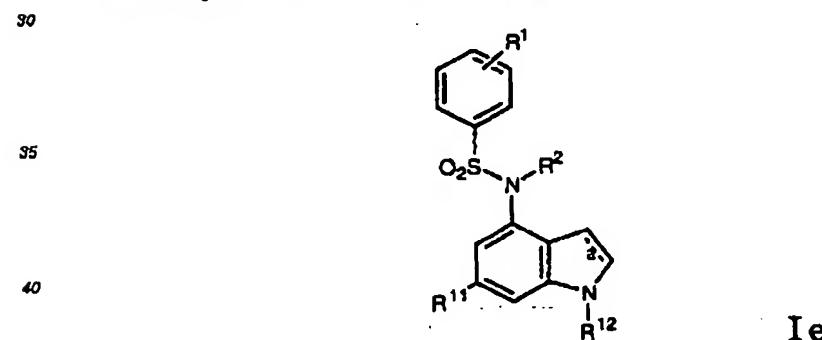
50

55



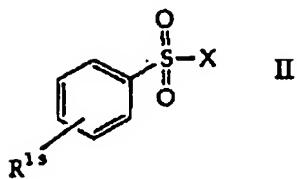
20        worin  
 $\text{R}^{1\text{d}}$  9-Trifluormethyl, 4-Trifluormethyl, 3-Halogen oder 4-Halogen  
 und  
 $\text{R}^{\text{9a}}$  und  $\text{R}^{10\text{a}}$  niederes Alkylamino bedeuten,

25        sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.  
 Beispiel 26 beschreibt die Herstellung einer neuen Verbindung der Formel  $\text{Id}_1$ , worin  $\text{R}^{\text{9a}}$  und  $\text{R}^{10\text{a}}$  Methylamino bedeuten.  
 Verbindungen der Formel  $\text{Id}$  sind ebenfalls neu.



50        worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  und  $\alpha$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben.  
 Die Herstellung dieser neuen Verbindungen wird im Beispiel 52 beschrieben.  
 Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, soweit sie nicht bekannt und ihre Herstellung bereits beschrieben ist, können in an sich bekannter Weise aus einer Verbindung der Formel II hergestellt werden,

55

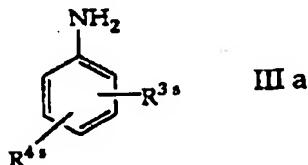


10

worin

- 15      R<sup>1s</sup> die für R<sup>1</sup> angegebene Bedeutung hat oder geschütztes Amino und  
 X Halogen oder -NH<sub>Y</sub> bedeuten, und Y für ein Alkalimetall, beispielsweise Natrium oder Kalium, steht,  
 und zwar dadurch, dass man eine Verbindung der Formel II, in der X Halogen bedeutet.

20      a) mit einer Verbindung der Formel

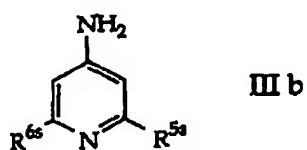


30

worin

- 35      R<sup>3s</sup> Wasserstoff, niederes Alkoxy, Halogen, geschütztes Amino oder geschütztes niederes Alkylamino und  
 R<sup>4s</sup> geschütztes Amino oder geschütztes niederes Alkylamino bedeuten, umsetzt und die Aminoschutzgruppen abspaltet; oder

40      b) mit einer Verbindung der Formel



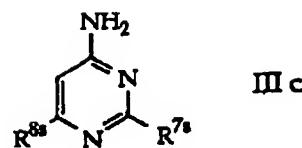
50

worin

- 55      R<sup>5s</sup> Halogen und  
 R<sup>6s</sup> Halogen, niederes Alkyl oder CF<sub>3</sub> bedeuten, umsetzt und das Reaktionsprodukt gegebenenfalls mit niedrigem Alkyamin oder di-niedrigem Alkyamin behandelt und die Aminoschutzgruppe abspaltet; oder

55

c) mit einer Verbindung der Formel



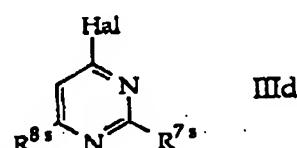
4

10

wgjn

<sup>16</sup> R<sup>7a</sup> Mercapto und  
R<sup>8a</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl bedeuten, umsetzt und gegebenenfalls die Aminoschutzgruppe abspaltet, oder

d) eine Verbindung der Formel II, in der X-NHY bedeutet, zunächst mit einer Verbindung der Formel



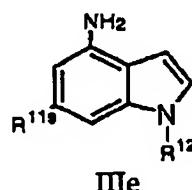
20

2

worin

30 R<sup>7a</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl und  
R<sup>8a</sup> Halogen bedeuten, umsetzt, und dann das Reaktionsprodukt gegebenenfalls mit einem niederen Alkyl-  
amin di-niederen Alkylamin, Azetidin, Pyrrolidin oder einem Alkoholat behandelt; oder

a) eine Verbindung der Formel II, in der X Halogen bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



9

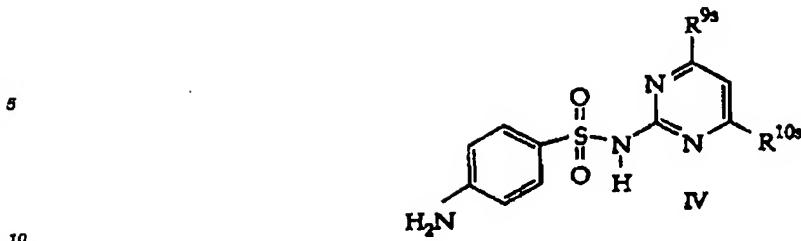
1

46 world

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder Halogen und R<sup>12</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, umgesetzt und anschließend gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel I reduziert, worin a keine Doppelbindung bedeutet, oder dadurch, dass man

f) eine Verbindung der Formel

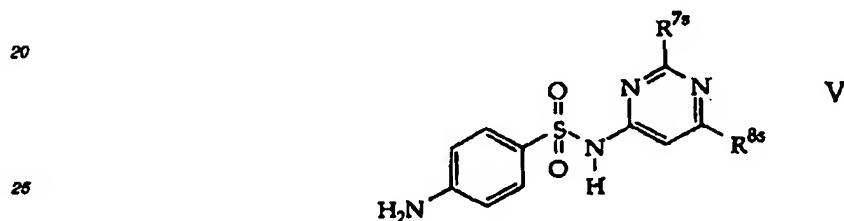
55



worin

15  $R^{9a}$  und  $R^{10a}$  niederes Alkoxy bedeuten, mit einem niederen Alkylamin umgesetzt, oder

g) ein Sulfadimethoxin der Formel V



30 worin

R<sup>7a</sup> und R<sup>8a</sup> niederes Alkoxy bedeuten, mit einem niederen Alkylamin umgesetzt und

h) erwünschtenfalls eine Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt.

35 Alle hier erwähnten Verfahrensvarianten können in an sich bekannter Weise durchgeführt werden.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia werden die Ausgangsverbindungen der Formeln II und IIIa zweckmässigerweise bei Raumtemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Pyridin, umgesetzt.

40 Zur Akylierung der Aminogruppe kann die geschützte Aminogruppe beispielsweise mit niederm Alkyljodid umgesetzt werden.

Eine geeignete Aminoschutzgruppe ist die Acetyl-Gruppe.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt durch Zugabe einer Base ( z. B. NaOH) durch Erhitzen unter Rückfluss.

Bei Verbindungen der Formel Ia ist die Schutzgruppenabspaltung jeweils der letzte Reaktionsschritt.

45 Zur Herstellung von Verbindungen der Formeln Ib werden die Ausgangsverbindungen der Formeln II (X = Halogen) und IIIb zweckmässigerweise bei 20-80 °C, bevorzugt bei 60 °C in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Pyridin, umgesetzt.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ic werden die Ausgangsverbindungen der Formeln II (X = Halogen), mit Verbindungen der Formel IIIc umgesetzt.

50 Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt durch Basenbehandlung wie oben beschrieben.

Das Reaktionsprodukt der Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel IIIb, beispielsweise das 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid, kann zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib, worin R<sup>5</sup> Halogen, niederes Alkylamino oder di-niederes Alkylamino und R<sup>6</sup> niederes Alkylamino oder di-niederes Alkylamino bedeuten, durch Umsetzung mit einem niederen Alkylamin oder di-niederen Alkylamin bei 60-200 °C, verwendet werden.55 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sup>2</sup> niederes Alkyl bedeutet, kann ein entsprechendes Sulfonamid mit Diazomethan in an sich bekannter Weise umgesetzt werden ( Beispiel 19).

Die für die Herstellung der Verbindungen der Formel I benötigten Ausgangsstoffe sind bekannte Verbindungen

oder können in Analogie zu bekannten Verfahren hergestellt werden. Diese Umsetzungen sind jedem Fachmann geläufig.

Die Bindung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I an 5-HT<sub>6</sub> Rezeptoren wurde wie folgt bestimmt.  
Es wurden Membranen verwendet, die von HEK 293 Zellen erhalten wurden, die mit 5-HT<sub>6</sub> Rezeptoren von Ratten

transfiziert waren.

Die Zellen wurden durch zweimaliges Zentrifugieren (10 Minuten bei 3000 g) in Phosphatpuffer-Kochsalzlösung gereinigt. Die Zellmasse wurde in einer eiskalten Lösung bestehend aus 50 mM Tris-HCl-Puffer, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EDTA und 0.1 mM Phenylmethylsulphonylfluorid suspendiert und homogenisiert (Polytron Homogenisierer, 15 Sekunden bei maximaler Geschwindigkeit). Das Homogenisat wurde 10 Minuten bei 37 °C inkubiert und anschließend zentrifugiert (20 Minuten bei 20 000 g). Die Zellmasse wurde nochmals in der oben genannten Tris-Puffer-Lösung suspendiert. Die erhaltene Zellkonzentration betrug  $4 \times 10^7$  Zellen/ml. Aliquote Anteile des Homogenisats von je 1 ml wurden bei (-80) °C eingefroren.

Zur Bestimmung der Affinität der Testsubstanz zum 5-HT<sub>6</sub> Rezeptor wurden Verdrängungsversuche durchgeführt. Zur Durchführung des Tests wurde das Homogenisat aufgetaut und in einer Puffer-Lösung (pH 7.4) bestehend aus 50 mM Tris-HCl-Puffer, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10<sup>-5</sup> M Pargylin und 0.1% Ascorbinsäure suspendiert. 100 µl Membransuspension, 50 µl [<sup>3</sup>H]-LSD (spezifische Aktivität 85 Ci/mMol, Endkonzentration 1 nM) und 50 µl Testsubstanzlösung wurden 1 Stunde bei 37 °C inkubiert. Die jeweilige Testsubstanz wurde bei 7 verschiedenen Konzentrationen von 10<sup>-10</sup> M bis 10<sup>-4</sup> M untersucht. Die Bindungsreaktion der Testsubstanz wurde durch schnelle Filtration durch Whatmann GF/B-Filter unterbrochen. Die Filter wurden mit 2 x 2 ml Tris-HCl Puffer (50 mM, pH 7.4) gewaschen und die Radioaktivität der Filter wurde durch Szintillationspektroskopie in 2 ml Szintillationslösung gemessen. Alle Tests wurden dreifach durchgeführt und drei Mal wiederholt.

Es sind die pKi-Werte ( $pKi = -\log_{10}Ki$ ) der zu prüfenden Substanzen bestimmt worden. Der Ki-Wert ist durch folgende Formel definiert:

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}}$$

wobei die IC<sub>50</sub>-Werte diejenigen Konzentrationen der zu prüfenden Verbindungen in nM sind, durch welche 50% des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden. [L] ist die Konzentration des Liganden und der K<sub>D</sub>-Wert die Dissoziationskonstante des Liganden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine selektive Affinität zu 5-HT 6 Rezeptoren mit einem Ki-Wert unter 1.6 µM.

Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel I können als Heilmittel, z.B. in Form von pharmazeutischen Präparaten, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspension, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen erfolgen.

Zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern verarbeitet werden. Als solche Träger kann man für Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatinekapseln beispielsweise Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze und dergleichen verwenden. Für Weichgelatinekapseln eignen sich als Träger beispielsweise pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole und dergleichen. Je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatinekapseln überhaupt keine Träger erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Träger beispielsweise Wasser, Polyole, Glyzerin, pflanzliches Öl und dergleichen. Für Suppositorien eignen sich als Träger beispielsweise natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbfeste oder flüssige Polyole und dergleichen.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbermittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und einen therapeutisch Inerten Träger, sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, ebenso ein Verfahren zu deren Herstellung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze wertvolle Stoffe zusammen mit einem oder mehreren therapeutisch inerten Trägern in eine galenische Darreichungsform bringt.

Erlangungsgemäß kann man Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze bei der Behandlung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, wie Depressionen, Psychosen, Schizophrenie,

5 neurologische Störungen, Gedächtnisstörungen, Parkinsonsche Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose, Alzheimer Krankheit, Huntingtonsche Krankheit und zur Herstellung entsprechender Arzneimittel verwenden. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Bei oraler Verabreichung liegt die Dosis in einem Bereich von etwa 0,01 mg pro Dosis bis etwa 1000 mg pro Tag einer Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. der entsprechenden Menge eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, wobei aber die obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erwiesen sollte.

10 Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung. Sie sollen deren Umfang jedoch in keiner Weise beschränken.

10

**Beispiel 1**4-Amino-N-(2-amino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

15 0.98 g (0.006 Mol) 2-Amino-4,6-dichlor-pyrimidin und 3.03 g (0.012 Mol) N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, sättigte die anorganische Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen in der Wasserphase gelösten Essigester am Rotationsverdampfer ab. Die Wasserphase wurde mit 1N HCl sauer gestellt, die ausgetallten Kristalle abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen erhielt man 1.37 g (67%) N-[4-(2-Amino-6-chlor-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als beige Kristalle; Smp.: 272-273°C (Zers.).

20 0.885 g (0.0026 Mol) N-[4-(2-Amino-6-chlor-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 31 ml 0.5H NaOH gelöst und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Man extrahierte mit Essigester, sättigte die wässrige Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen Essigester am Rotationsverdampfer ab. Dann wurde die wässrige Phase mit 3N HCl sauer gestellt und der ausgetallene Niederschlag abgenutscht. Nach Trocknen erhielt man 0.76 g (86%) 4-Amino-N-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: >265°C (Zers.).

25 0.527 g (0.00176 Mol) 4-Amino-N-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 22 ml (0.176 Mol) 8 M Methylamin in Ethanol gelöst und in einem Autoklaven 16 Std. bei 130°C gerührt. Die erhaltene Suspension wurde 30 filtriert, der Niederschlag in Methanol gelöst und mit Aktivkohle behandelt, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in Ethanol suspendiert und filtriert. Man erhielt 0.055 g (10%) 4-Amino-N-(2-amino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 285°C (Zers.).

**Beispiel 2**4-Amino-N-(2-amino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

35 0.50 g (0.00167 Mol) 4-Amino-N-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 11 ml (0.167 Mol) Ethylamin wurden in 20 ml Ethanol gelöst und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.271 g (53%) 4-Amino-N-(2-amino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 272-274°C.

45

**Beispiel 3**4-Amino-N-(2-amino-6-benzylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

50 0.30 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 11 ml (0.1 Mol) Benzylamin wurden in 15 ml Ethanol gelöst und in einem Autoklaven 3 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.15 g (41%) 4-Amino-N-(2-amino-6-benzylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 221°C (Zers.).

65

**Beispiel 4**4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 5      5.0 g (0.016 Mol) Sulfadimethoxin wurden in 60 ml 33 prozentigem ethanolischem Methylamin gelöst und für 30 Std. bei 150°C in einem Autoklav gerührt. Man kühlte ab, befreite vollständig von den Lösungsmitteln, verrührte 2 Std. in 70 ml Methanol und nutzte ab. Man erhielt 4.2 g (84%) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als graue Kristalle; Smp. 303-305°C.
- 10     11.5 g (0.0373 Mol) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden mit 11.5 ml 25 prozentiger wässriger Salzsäure versetzt und 1 Std. bei 0°C nachgerührt. Das Wasser wurde vollständig eingedampft und der Rückstand wurde aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 11.8 g (89%) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid (1:1.8) als heligelbe Kristalle; Smp. 175-250°C (Zers.).

**Beispiel 5**4-Amino-N-(6-ethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 20     2.0 g (0.011 Mol) (4,6-Dichlorpyrimidin-2-yl)-methylamin und 5.67 g (0.022 Mol) N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, sättigte die anorganische Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen in der Wasserphase gelösten Essigester am Rotationsverdampfer ab. Die Wasserphase wurde mit 1N HCl sauer gestellt, die ausgefallenen Kristalle abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen erhielt man 2.72 g (68%) N-[4-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)sulfamoyl]-phenyl]-acetamid als beige Kristalle; Smp.: > 240°C (Zers.).
- 25     2.7 g (0.008 Mol) N-[4-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)sulfamoyl]-phenyl]-acetamid wurden in 76 ml 1N NaOH gelöst und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Man extrahierte mit Essigester, sättigte die wässrige Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen Essigester am Rotationsverdampfer ab. Dann wurde die wässrige Phase mit 3N HCl sauer gestellt und der ausgefallene Niederschlag abgenutscht. Nach Trocknen erhielt man 2.12 g (89%) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid (1:1.9) als weisse Kristalle; MS (ISN): m/e = 312 (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>).
- 30     0.314 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 6.6 ml (0.1 Mol) Ethylamin wurden in 15 ml Ethanol in einem Autoklaven 3 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 8 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.18 g (56%) 4-Amino-N-(6-ethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 252°C (Zers.).

**Beispiel 6**4-Amino-N-(6-isopropylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 40     0.314 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 6.6 ml (0.1 Mol) Ethylamin wurden in 15 ml Ethanol in einem Autoklaven 3 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 8 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.12 g (36%) 4-Amino-N-(6-isopropylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 240°C (Zers.).

**Beispiel 7**4-Amino-N-(6-dimethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 50     0.314 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 18 ml (0.1 Mol) Dimethylamin in Ethanol (5.6 M) wurden in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.30 g (78%) 4-Amino-N-(6-dimethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 300°C.



**Beispiel 8**4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

5        0.314 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 1.0 ml (0.015 Mol) Trimethylenimin wurden in 20 ml Ethanol in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.24 g (72%) 4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 295-296°C.

**Beispiel 9**4-Amino-N-(2-methylamino-6-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

15       0.314 g (0.001 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid und 2.5 ml (0.015 Mol) Pyrrolidin wurden in 20 ml Ethanol in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 150 ml 1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.22 g (63%) 4-Amino-N-(2-methylamino-6-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 300°C.

**Beispiel 10**4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

25       2.0 g (0.011 Mol) (4,6-Dichlorpyrimidin-2-yl)-ethylamin und 5.67 g (0.022 Mol) N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, sättigte die anorganische Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen in der Wasserphase gelösten Essigester am Rotationsverdampfer ab. Die Wasserphase wurde mit 1N HCl sauer gestellt, die ausgefallenen Kristalle abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen erhielt man 2.88 g (75%) N-[4-(6-Chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)sulfamoyl]-phenyl]-acetamid als beige Kristalle, die so direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurden.

30       2.88 g (0.0075 Mol) N-[4-(6-Chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)sulfamoyl]-phenyl]-acetamid wurden in 76 ml 1N NaOH gelöst und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Man extrahierte mit Essigester, sättigte die wässrige Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen Essigester am Rotationsverdampfer ab. Dann wurde die wässrige Phase mit 3N HCl sauer gestellt und der ausgetallte Niederschlag abgenutscht. Nach Trocknen erhielt man 2.2 g (90%) 4-Amino-N-(6-chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 172-173°C.

35       0.1 g (0.00031 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.6 ml (0.0043 Mol) Trimethylamin und 0.1 g (0.0015 Mol) Methylamin Hydrochlorid in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 150 ml 1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.053 g (54%) 4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 261-263°C.

**Beispiel 11**4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

40       1.50 g (0.00483 Mol) Sulfadimethoxin wurden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 12.5 ml (0.193 Mol) kühlem Ethylamin versetzt und für 24 Std. bei 180°C in einem Autoklav gerührt. Man kühlt ab und befreite vollständig von den Lösungsmitteln. Der Rückstand wurde in 150 ml Ethanol heiß suspendiert und abgenutscht. Man erhielt 0.79 g (48%) 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als hellbeige Kristalle; Smp. 245-250°.

45       0.79 g (0.00234 Mol) 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 150 ml Methanol gelöst, mit 2.0 ml (0.0070 Mol) 3.5 N ethanolischer Salzsäure versetzt und 2 Std. bei 0°C nachgerührt. Die Lösung wurde vollständig von den Lösungsmitteln befreit und der Rückstand wurde aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 0.61 g (70%) 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid als hellbeige

Kristalle; Smp. 197-208°C.

#### Beispiel 12

##### 5 4-Amino-N-(2-ethylamino-6-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

0.5 g (0.0015 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 13 ml (0.15 Mol) Isopropylamin in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C geröhrt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH 6-Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0.20 g (37%) 4-Amino-N-(2-ethylamino-6-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weiße Kristalle; Smp.: 258-259°C.

#### Beispiel 13

##### 15 4-Amino-N-(6-dimethylamino-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

0.5 g (0.0015 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml 33%ige Dimethylamin in Ethanol gelöst und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C geröhrt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0.426 g (83%) 4-Amino-N-(6-dimethylamino-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weiße Kristalle; Smp.: 301-302°C.

#### Beispiel 14

##### 4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

0.3 g (0.000915 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 0.93 ml (0.0137 Mol) Trimethylenimin versetzt und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C geröhrt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0.248 g (78%) 4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weiße Kristalle; Smp.: 292-293°C.

#### Beispiel 15

##### 4-Amino-N-(2,6-bis-propylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

40 1.50 g (0.00483 Mol) Sulfadimethoxin wurden in 20 ml Ethanol suspendiert, mit 16 ml (0.193 Mol) Propylamin versetzt und für 65 Std. bei 140°C in einem Autoklav geröhrt. Man kühlt ab und nutzte die nach 24 Std. ausgefallenen Kristalle ab. Man erhält 0.75 g (50%) 4-Amino-N-(2,6-bis-propylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als hellbeige Kristalle; Smp. 211-215°C.  
 45 0.75 g (0.00205 Mol) 4-Amino-N-(2,6-bis-propylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 100 ml Methanol gelöst, mit 1.75 ml (0.0062 Mol) 3.5 N ethanolischer Salzsäure versetzt und 2 Std. bei 0°C nachgeröhrt. Die Lösung wurde vollständig von den Lösungsmitteln befreit und der Rückstand wurde aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhält 0.68 g (82%) 4-Amino-N-(2,6-bis-propylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid als beige Kristalle; Smp. 189-195°C.

#### Beispiel 16

##### 4-Amino-N-(6-ethylamino-2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

55 2.42 g (0.0117 Mol) (4,6-Dichlorpyrimidin-2-yl)-ethylamin und 5.0 g (0.020 Mol) N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C geröhrt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, sättigte die anorganische Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen in der Wasserphase gelösten Essigester am Rotationsverdampfer ab. Die Wasserphase

wurde mit 1N HCl sauer gestellt, der dabei ausgefallene Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Dieser wurde ohne Trocknung so direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Das in der vorher beschriebenen Stufe erhaltene Rohprodukt wurde in 100 ml 1N NaOH gelöst und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Man extrahierte mit Essigester, sättigte die wässrige Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen Essigester am Rotationsverdampfer ab. Dann wurde die wässrige Phase mit 3N HCl sauer gestellt und der dabei ausgefallene Niederschlag abgenutscht. Nach Trocknen erhielt man 2.22 g (55%, bezogen auf in der vorherigen Stufe eingesetztes (4,6-Dichlorpyrimidin-2-yl)-ethylamin) 4-Amino-N-(6-chlor-2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 94-95°C.

0.1 g (0.000293 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 1.93 ml (0.0293 Mol) Ethylamin versetzt und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.044 g (49%) 4-Amino-N-(6-ethylamino-2-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 266-267°C.

### Beispiel 17

#### 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

0.50 g (0.00153 Mol) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml (0.176 Mol) 8 M Methylamin in Ethanol gelöst und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan 1:19 chromatographiert. Man erhielt 0.10 g (21%) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 253-254°C.

### Beispiel 18

#### 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

0.2 g (0.00061 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 4.2 ml (0.061 Mol) Ethylamin versetzt und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.082 g (40%) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 237-238°C.

### Beispiel 19

#### 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-N-methyl-benzolsulfonamid

0.65 g (0.0021 Mol) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in einem Gemisch aus 100 ml Methanol und 400 ml Dimethylformamid gelöst und mit 60 ml einer Lösung von Diazomethan in Diethylether versetzt. Man rührte 30 Min. bei Raumtemperatur, destillierte das Lösungsmittel ab und chromatographierte den Rückstand über 50 g SiO<sub>2</sub> mit 5% Methanol in Methylchlorid als Laufmittel. Man erhielt 0.24 g (35%) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-N-methyl-benzolsulfonamid als gelben Feststoff; Smp.: 79-80°C.

### Beispiel 20

#### 4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

0.20 g (0.00061 Mol) 4-Amino-N-(6-chlor-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 0.62 ml (0.0092 Mol) Trimethylenimin versetzt und in einem Autoklaven 4 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.13 g (61%) 4-Amino-N-(6-azetidin-1-yl-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 239-240°C.

**Beispiel 21**4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 5      2.0 ml (0.030 Mol) Trimethylenimin und 2.30 ml (0.020 Mol) 2,4,6-Trichlorpyrimidin wurden in 50 ml Ethanol 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Man destillierte das Lösungsmittel ab, suspendierte den Rückstand in Diethylether und wusch mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingeengt und der Rückstand auf Kieselgel mit Diethylether/Hexan 1:5 bis 2:1 (Gradientenelution) chromatographiert. Die erste Fraktion enthielt auf Kieselgel mit Diethylether/Hexan 1:3) enthielt 0.67 g (16%) 2-Azetidin-1-yl-4,6-dichlor-pyrimidin als weisse Kristalle; Smp.: (R<sub>f</sub>: 0.39, Diethylether/Hexan 1:3) enthielt 1.50 g (37%) 2,4-Dichlor-6-azetidin-1-yl-pyrimidin als weisse Kristalle; Smp.: 129-109°C. Die zweite Fraktion enthielt 1.50 g (37%) 2,4-Dichlor-6-azetidin-1-yl-pyrimidin als weisse Kristalle; Smp.: 129-130°C.
- 10     0.65 g (0.0032 Mol) 2-Azetidin-1-yl-4,6-dichlor-pyrimidin und 1.6 g (0.0064 Mol) N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, sättigte die anorganische Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen in der Wasserphase gelösten Essigester am Rotationsverdampfer ab. Die Wasserphase wurde mit 1N HCl sauer gestellt und der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Dieser wurde ohne Trocknung so direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.
- 15     Das in der vorher beschriebenen Stufe erhalten Rohprodukt wurde in 50 ml 1N NaOH gelöst und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Man extrahierte mit Essigester, sättigte die wässrige Phase mit Kochsalz und destillierte den restlichen Essigester am Rotationsverdampfer ab. Dann wurde die wässrige Phase mit 3N HCl sauer gestellt und der dabei ausgefallene Niederschlag abgenutscht. Nach Trocknen erhielt man 0.66 g (60%, bezogen auf in der vorherigen Stufe eingesetztes 2-Azetidin-1-yl-4,6-dichlor-pyrimidin) 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 203°C (Zers.).
- 20     0.20 g (0.00059 Mol) 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 0.4 g (0.00588 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 2.28 ml (0.0176 Mol) Triethylamin versetzt und 8 Std. bei 130°C im Autoklaven gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan 1:19 chromatographiert. Man erhielt 0.053 g (27%) 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als leicht beige Kristalle; Smp.: > 260°C (Zers.).

**Beispiel 22**4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 25     0.2 g (0.00061 Mol) 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 3.9 ml (0.061 Mol) Ethylamin versetzt und in einem Autoklaven 12 Std. bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert und 15 Min. im Ultraschallbad behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, in 10 ml 0.1N NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat stellte man mit 0.1N HCl auf pH = 6. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.090 g (44%) 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 260-262°C.

**Beispiel 23**4-Amino-N-(6-methylamino-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 40     0.58 g (0.00266 Mol) 4,6-Dichlor-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin und 1.36 g (0.00539 Mol) N-(4-Sulfamoyl-phenyl)-acetamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 140°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit 4N HCl sauer gestellt und mit Essigester extrahiert. Beide organische Phasen wurden vereinigt und eingeengt. Der Rückstand wurde aus wenig Methanol umkristallisiert und die Mutterlauge wurde über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 als Laufmittel chromatographiert. Man erhielt total 0.62 g (66%) N-[4-(6-Chlor-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als weissliche Kristalle; Smp. 229-233°C.
- 45     0.62 g (0.00175 Mol) N-[4-(6-Chlor-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 1.36 g (0.0201 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 5.3 ml (0.038 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 17 Std. bei 140°C gerührt. Man befreite vollständig von den Lösungsmitteln, verteilte auf Essigester/Wasser und nutzte ab. Man erhielt 0.30 g (44%) N-[4-(6-Methylamino-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als beige Kristalle; Smp. 271-274°C.
- 50     0.30 g (0.00077 Mol) N-[4-(6-Methylamino-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden 3 Std. in 30 ml 1N wässrigem Natriumhydroxid am Rückfluss gekocht. Man kühlte ab und extrahierte mit Essigester. Aus

der Wasserphase fielen dann Kristalle aus, die nach Abnutschen über Kieselgel mit Essigester/Ethanol 9:1 als Laufmittel chromatographiert wurden. Man erhielt 0.082 g (30%) 4-Amino-N-(6-methylamino-2-pyridin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp. 299-301°C.

### 5 Beispiel 24

#### 4-Amino-N-(6-amino-2-mercaptop-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

10 1 g (0.0043 Mol) 4-Acetamino-benzolsulfochlorid wurde in 20 ml Pyridin gelöst und mit 0.64 g (0.0045 Mol) 4,6-Diamino-pyrimidin-2-thiol versetzt. Man rührte 2 Std. bei Raumtemperatur, goss auf 30 ml Wasser, nutzte den Niederschlag ab und löste in 40 ml 1N NaOH. Man kochte 2 Std. am Rückfluss, filtrierte das Reaktionsgemisch, versetzte das Filtrat mit 1N HCl bis pH=6 und filtriert erneut vom ausgefallenen Niederschlag ab. Dieser wurde mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0.96 g (75%) 4-Amino-N-(6-amino-2-mercaptop-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als gelbliche Kristalle; Smp.: 232-234°C.

15

### Beispiel 25

#### 4-Amino-N-(2-amino-6-methoxy-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

20 0.27 g (0.0009 Mol) 4-Amino-N-(2-amino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in einer Lösung von 0.23 g Natrium in 20 ml Methanol gelöst und 9 Std. bei 150°C in einem Autoklaven gerührt. Man destillierte das Lösungsmittel ab, gab den Rückstand auf Wasser und stellte mit 1N HCl den pH-Wert auf 4-5. Der dabei ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die erhaltenen Kristalle vermehrte man in 20 ml Methanol, filtrierte erneut ab und trocknete am Hochvakuum. Man erhielt 0.25 g (94%) 4-Amino-N-(2-amino-6-methoxy-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 250°C (Zers.).

25

### Beispiel 26

#### 4-Amino-N-(4,6-bis-methylamino-pyrimidin-2-yl)-benzolsulfonamid

30

0.25 g (0.0008 Mol) 4-Amino-N-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)-benzolsulfonamid wurde in 20 ml 8M Methylamin in Ethanol gelöst und 21 Std. in einem Autoklaven bei 130°C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand in 5 ml Ethanol suspendiert, im Ultraschallbad behandelt und der Niederschlag abfiltriert. Diesen löste man in 5 ml 1N NaOH, filtrierte die Lösung und stellte den pH-Wert mit 1N HCl auf 5. Vom dabei ausgefallenen Niederschlag wurde abfiltriert und dieser getrocknet. Man erhielt 0.1 g (42%) 4-Amino-N-(4,6-bis-methylamino-pyrimidin-2-yl)-benzolsulfonamid als gelbe Kristalle; Smp.: 262-263°C.

35

### Beispiel 27

#### N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-chlor-benzolsulfonamid

40

0.39 g (0.0022 Mol) (4,6-Dichlor-pyrimidin-2-yl)-methylamin und 1.0 g (0.0044 Mol) 4-Chlor-benzolsulfonamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 150°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteile den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit Natriumchlorid gesättigt, kurz am Vakuum abgedampft, mit 4N HCl sauer gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Man brachte beide Extrakte zusammen und chromatographierte über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 1:1 als Laufmittel. Man erhielt 0.62 g (85%) 4-Chlor-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 196-198°C.

45

0.62 g (0.0019 Mol) 4-Chlor-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 1.67 g (0.025 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 6.2 ml (0.044 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 18 Std. bei 140°C gerührt. Man befreite vollständig von den Lösungsmitteln, verteile den Rückstand auf Essigester/Wasser und nutzte die unlöslichen Anteile ab. Der Filterkuchen wurde in Methanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 0.28 g (45%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-chlor-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 272-273°C.

55

**Beispiel 28**N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-tert-butyl-benzolsulfonamid

- 5      0.39 g (0.0022 Mol) (4,6-Dichlor-pyrimidin-2-yl)methyl-amin und 1.1 g (0.0044 Mol) 4-tert-Butyl-benzolsulfonamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 150°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit Natriumchlorid gesättigt, am Vakuum entgast und mit 4N HCl sauer gestellt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Man nutschte ab, brachte das Extrakt und den Feststoff zusammen und chromatographierte über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 als Laufmittel. Das Produkt wurde aus Essigester/n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 0.57 g (73%) 4-tert-Butyl-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 118-137°C (Zers.).
- 10     0.47 g (0.0013 Mol) 4-tert-Butyl-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 1.3 g (0.019 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 4.7 ml (0.034 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 18 Std. bei 140°C gerührt. Man befreite vollständig von den Lösungsmitteln, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und nutschte die unlöslichen Anteile ab. Der Filterkuchen wurde in Methanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 0.15 g (33%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-tert-butyl-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 316-318°C.

**Beispiel 29**

- 20     N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-fluor-benzolsulfonamid

- 25     0.46 g (0.0026 Mol) (4,6-Dichlor-pyrimidin-2-yl)-methylamin und 1.1 g (0.0051 Mol) 4-Fluor-benzolsulfonamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 150°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit Natriumchlorid gesättigt, kurz am Vakuum abgedampft und mit 4N HCl sauer gestellt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Man nutschte ab, brachte das Extrakt und den Feststoff zusammen und chromatographierte über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 als Laufmittel. Das Produkt wurde aus Essigester/n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 0.46 g (56%) N-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-fluor-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 121-123°C.
- 30     0.36 g (0.0011 Mol) N-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-fluor-benzolsulfonamid wurden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 1.2 g (0.018 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 4.0 ml (0.029 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 17 Std. bei 140°C gerührt. Man befreite vollständig von den Lösungsmitteln, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser, nutschte die unlöslichen Anteile ab und extrahierte. Man brachte das Extrakt und den Feststoff zusammen und kristallisierte aus Methanol/Diethylether um. Man erhielt 0.15 g (43%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-fluor-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp. 261-263°C.

**Beispiel 30**N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 40     5.38 g (0.0275 mol) Benzolsulfonamid Kaliumsalz und 2.45 g (0.0138 Mol) 2-Methylamino-4,6-dichlor-pyrimidin wurden in 22 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und 24 Std. bei 150°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Hochvakuum abgezogen und der Rückstand in 250 ml Wasser suspendiert. Man extrahierte dreimal mit je 100 ml Essigester und wusch die vereinigten organischen Phasen mit 200 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 3N HCl sauer gestellt und der dabei austallende Niederschlag abgenutscht. Man chromatographierte auf Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 99:1-> 98:2. Die nach der Chromatographie erhaltenen gelblichen Kristalle wurden in 70 ml 1N NaOH suspendiert, die Suspension filtriert und das klare Filtrat mit 1N HCl auf pH 3.5 gestellt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wurde isoliert und getrocknet. Man erhielt 1.9 g (46%) N-(2-methylamino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als farblose Kristalle; Smp.: 186-187°C.
- 45     0.25 g (0.00084 Mol) N-(2-methylamino-6-chlor-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 20 ml 2M Methylamin in THF gelöst und 3 Std. bei 130°C in einem Autoklaven gerührt. Man befreite vom Lösungsmittel, löste den Rückstand in 25 ml 2N NaOH, filtrierte und stellte den pH-Wert des Filtrates mit 1N HCl auf 6. Der Niederschlag wurde abgetrennt, getrocknet und auf Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 95:5 chromatographiert. Man erhielt 0.09 g (36%) N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als gelbliche Kristalle; Smp.: > 260°C (Zers.).

65

**Beispiel 31**N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-benzolsulfonamid

5        0.30 g (0.00097 Mol) N-(2,6-Dimethoxy-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-benzolsulfonamid wurden in 30 ml 3N prozentiger ethanolischer Methylamin gelöst und für 24 Std. bei 140°C in einem Autoklav gerührt. Man kühle ab und rührte ab. Man erhielt 0.125 g (42%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-benzolsulfonamid als graue Kristalle; Smp. 270-272°C.

**10 Beispiel 32**N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-chlor-benzolsulfonamid

15        0.24 g (0.00135 Mol) (4,6-Dichlor-pyrimidin-2-yl)-methylamin und 0.62 g (0.0027 Mol) 3-Chlor-benzolsulfonamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 150°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit 4N HCl sauer gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 als Laufmittel chromatographiert. Man erhielt 0.24 g (53%) 3-Chlor-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als gelbe Kristalle; Smp. 120-130°C (Zers.).

20        0.10 g (0.00030 Mol) 3-Chlor-N-(6-chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 5 ml EtOH gelöst, mit 0.27 g (0.004 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 1 ml (0.007 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 17. Std. bei 145°C gerührt. Man verteilte das ganze Reaktionsgemisch auf Essigester/Wasser und extrahierte. Der Rückstand wurde aus MeOH umkristallisiert. Man erhielt 0.04 g (41%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-chlor-benzolsulfonamid als weiße Kristalle; Smp. 167-168°C.

**25 Beispiel 33**N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid

30        0.27 g (0.00155 Mol) (4,6-Dichlor-pyrimidin-2-yl)methyl-amin und 0.82 g (0.0031 Mol) 3-Trifluormethyl-benzolsulfonamid Kaliumsalz wurden 8 Std. in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon bei 150°C gerührt. Dann destillierte man das Lösungsmittel am Hochvakuum ab, verteilte den Rückstand auf Essigester/Wasser und extrahierte. Die Wasserphase wurde mit 4N HCl sauer gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 als Laufmittel chromatographiert. Man erhielt 0.26 g (69%) N-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid als weisse-beige Kristalle; Smp. 190-193°C.

35        0.10 g (0.00027 Mol) N-(6-Chlor-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid wurden in 5 ml EtOH gelöst, mit 0.27 g (0.004 Mol) Methylamin Hydrochlorid und 1 ml (0.007 Mol) Triethylamin versetzt und in einem Autoklaven 17 Std. bei 145°C gerührt. Man verteilte das ganze Reaktionsgemisch auf Essigester/Wasser und extrahierte. Der Rückstand wurde aus MeOH umkristallisiert. Man erhielt 0.055 g (56%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid als weiße Kristalle; Smp. 234-235°C.

**Beispiel 34**4-Amino-N-(3,5-diamino-phenyl)-benzolsulfonamid

45        0.105 g (0.00033 Mol) N-[4-(3,5-Diamino-phenylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 6.5 ml 1N NaOH gelöst und 1.5 Std. am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml ges. Ammoniumchloridlösung versetzt und mit je 100 ml Essigester zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels chromatographierte man den Rückstand auf Aluminiumoxid (neutral, Aktivität I) mit zuerst 5% dann 10% Methanol in Dichlormethan. Man erhielt 0.05 g (55%) 4-Amino-N-(3,5-diamino-phenyl)-benzolsulfonamid als beigen Feststoff; Smp.: 188-190°C.

**Beispiel 35**55 4-Amino-N-(3,5-bis-methylamino-phenyl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid

0.24 g (0.001 Mol) N-(3-Acetylamino-5-nitro-phenyl)-acetamid wurden in 20 ml THF suspendiert, mit 0.092 g (0.0023 Mol) NaH und 10 ml DMF versetzt und 1.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann gab man 0.29 ml (0.0046

EP 0 815 861 A1

5 mol) Methyliodid zu und rührte weitere 48 Std. Anschliessend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen, viermal mit je 80 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels chromatographierte man auf Kieselgel mit 3% Methanol in Dichlormethan. Man erhielt 0.2 g (75%) N-[3-(Acetyl-methyl-amino)-5-nitro-phenyl]-N-methyl-acetamid als braunes Oel. MS (EI): m/e = 265 ( $C_{12}H_{15}N_3O_4^+$ ).

10 0.19 g (0.00072 Mol) N-[3-(Acetyl-methyl-amino)-5-nitro-phenyl]-N-methyl-acetamid wurden in 15 ml Ethanol gelöst, mit 0.019 g Pd/C (10%) versetzt und 2 Std. bei Raumtemperatur mit Wasserstoffgas hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand auf Kieselgel mit Essigester chromatographiert. Man erhielt 0.16 g (94%) N-[3-(Acetyl-methyl-amino)-5-amino-phenyl]-N-methyl-acetamid als weisse Kristalle; Smp.: 179-181°C.

15 0.15 g (0.00063 Mol) N-[3-(Acetyl-methyl-amino)-5-amino-phenyl]-N-methyl-acetamid wurden in 3 ml Pyridin gelöst, mit 0.154 g (0.00064 Mol) 4-Aacetamino-benzolsulfochlorid versetzt und 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen, viermal mit je 200 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natrium-sulfat getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels chromatographierte man den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst 2% dann 5% Methanol in Dichlormethan. Man erhielt 0.15 g (55%) N-[3-(4-Acetylamino-phenylsulfonylamino)-5-(acetyl-methyl-amino)-phenyl]-N-methyl-acetamid als orangefarbenen, amorphen Feststoff. MS (ISN): m/e = 431 ( $C_{20}H_{24}N_4O_5S$ ).

20 0.113 g (0.00026 Mol) N-[3-(4-Acetylamino-phenylsulfonylamino)-5-(acetyl-methyl-amino)-phenyl]-N-methyl-acetamid wurden in 10 ml 1N NaOH gelöst und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Man neutralisierte mit 1N HCl, extrahierte mit Essigester und trocknete die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 4 ml Methanol gelöst und mit 3 ml 2M HCl versetzt. Nach Zugabe von 7-8 ml Essigester fiel das Produkt langsam aus. Es wurde abfiltriert und am Vakuum getrocknet. Man erhielt 0.085 g (74%) 4-Amino-N-(3,5-bis-methylamino-phenyl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid (1:2.6) als rosaarbenen, amorphen Feststoff. MS (ISN): m/e = 305 ( $C_{14}H_{17}N_4O_2S$ ).

Beispiel 36

4-Amino-N-(3-methylamino-phenyl)-benzolsulfonamid

30 1.8 g (0.0079 Mol) N-(3-Amino-phenyl)-N-methyl-acetamid wurden in 50 ml Pyridin gelöst, mit 1.94 g (0.0083 Mol) 4-Aacetamino-benzolsulfochlorid versetzt und 18 Std. bei Raumtemperatur geröhrt. Das Pyridin wurde abdestilliert, der Rückstand in Wasser suspendiert und abgenutscht. Man wusch mit reichlich Wasser und trocknete das Nutschengut am Hochvakuum. Man erhielt 2.7 g (94%) N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-phenylsulfonyl]-phenyl]-acetamid als leicht gelbfarbenen Feststoff; Smp.: 258-260°C.

35 2.5 g (0.0069 Mol) N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-phenylsulfonyl]-phenyl]-acetamid wurden in 150 ml 1N NaOH gelöst und 4 Std. am Rückfluss gekocht. Anschliessend stellte man den pH-Wert mit 1N HCl auf 4 und filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Nach Trocknen wurde das Nutschengut auf Kieselgel mit 3% Methanol in Dichlormethan chromatographiert. Man erhielt 1.64 g (85%) 4-Amino-N-(3-methylamino-phenyl)-benzolsulfonamid als gelbflichen Feststoff; Smp.: 134-135°C.

Beispiel 37

N-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid

45 0.31 g (0.002 Mol) 3,5-Dimethoxyanillin wurden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 0.54 g (0.0022 Mol) 3-Trifluormethyl-benzolsulfochlorid versetzt und 2 Std. bei Raumtemperatur geröhrt. Nach Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde eingeengt und der Rückstand auf Kieselgel mit Hexan/Essigester 2:1 chromatographiert. Man erhielt 0.68 g (94%) N-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 78-81°C.

Beispiel 38

55 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-y)-benzolsulfonamid

5.1 g (0.02 Mol) 4-Amino-2,6-dibrom-pyridin wurden in 100 ml Pyridin gelöst, mit 7.1 g (0.03 Mol) 4-Aacetamino-benzolsulfochlorid versetzt und 16 Std. bei 60°C geröhrt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100

ml 1N HCl aufgenommen, zweimal mit je 100 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde vom Lösungsmittel befreit und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 7.2 g (79%) N-[4-(2,6-Dibrom-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als gelbe Kristalle; Smp.: >260°C (Zers.).

- 5 6.2 g (0.0138 Mol) N-[4-(2,6-Dibrom-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 138 ml 1N NaOH gelöst und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen stellte man mit 2N HCl auf pH 6 und filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Das Nutschengut wurde mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Anschliessend chromatographierte man auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:2 > 1:1. Man erhielt 4.86 g (86%) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 220-222°C.

10 Beispiel 39

4-Amino-N-(2-chlor-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Dihydrochlorid

- 15 0.82 g (0.005 Mol) 4-Amino-2,6-dichlor-pyridin wurden in 25 ml Pyridin gelöst, mit 1.3 g (0.0055 Mol) 4-Acetamino-benzolsulfochlorid versetzt und 16 Std. bei 60°C gerührt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 50 ml 1N HCl aufgenommen, zweimal mit je 50 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 4:1 chromatographiert. Man erhielt 1.45 g (80%) N-[4-(2,6-Dichlor-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als gelbe Kristalle; Smp.: > 246°C (Zers.).

- 20 1.25 g (0.0035 Mol) N-[4-(2,6-Dichlor-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 35 ml 1N NaOH gelöst und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen stellte man mit 2N HCl auf pH 6 und filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Das Nutschengut wurde mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Anschliessend chromatographierte man auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:2 > 1:1. Man erhielt 1.04 g (93%) 4-Amino-N-(2,6-dichlor-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: 209-211°C (Zers.).

- 25 0.11 g (0.00035 Mol) wurden in 25 ml flüssigem Methylamin in einem Autoklaven bei 130°C 72 Std. gerührt. Nach Abzug des Methylamins nahm man den Rückstand in 5 ml Dichlormethan/Methanol 1:1 auf, filtrierte und chromatographierte das Filtrat nach Abzug des Lösungsmittels auf Kieselgel mit Hexan/Essigester 3:1, 2:1 und schliesslich 1:1. Das Produkt wurde in 2 ml Methanol gelöst, mit 2 ml 2N HCl/Methanol versetzt, mit 20 ml Diethylether verdünnt und abgenutscht. Man wusch mit reichlich Diethylether nach und trocknete das Nutschengut am Hochvakuum. Man erhielt 0.055 g (41%) 4-Amino-N-(2-chlor-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Dihydrochlorid (1:2) als weisse Kristalle; Smp.: > 215°C (Zers.).

30 Beispiel 40

4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid

- 35 0.81 g (0.002 Mol) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 35 ml flüssigem Methylamin in einem Autoklaven 44 Std. bei 130°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in Ethanol, versetzte mit 2 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 1:2, dann Essigester pur. Man erhielt 0.63 g (88%) 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beigen Schaum. 0.33 g (0.00092 Mol) davon wurden in 10 ml Methanol gelöst, mit 5 ml 2M HCl in Methanol versetzt, eingeeckt und erneut mit 4 ml Methanol versetzt. Den erhaltenen Niederschlag nutzte man ab, wusch mit wenig Methanol nach und trocknete am Hochvakuum. Man erhielt 0.27 g (69%) 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid (1:1.9) als weisse Kristalle; Smp.: 226-228°C (Zers.).

40 Beispiel 41

4-Amino-N-(2-brom-6-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 45 5.1 g (0.0125 Mol) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 100 ml flüssigem Ethylamin in einem Autoklaven 24 Std. bei 150°C gerührt. Man liess das Ethylamin verdampfen, löste den Rückstand in Ethanol, versetzte mit 5 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 1:2 und dann 1:1. Man erhielt 2.15 g eines braunen Oels, das in 200 ml 25%iger HCl suspendiert wurde. Man nutzte das Filtrat mit 2N NaOH auf pH=8 und isolierte den ausgefallenen Niederschlag. Nach Trocknen am Hochvakuum erhielt man 0.96 g (21%) 4-Amino-N-(2-brom-6-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 85°C (Zers.).

**Beispiel 42**4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamide Hydrochlorid

- 5        0.90 g (0.002 Mol) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 35 ml flüssigem Methylamin in einem Autoklaven 16 Std. bei 160°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in Ethanol, versetzte mit 1 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 1:1 und dann Essigester pur. Man erhielt 0.34 g eines braunen Oels, das in 100 ml 1N NaOH suspendiert wurde. Man nutschte ab, stellte das Filtrat mit 1N HCl auf pH=8 und isolierte den ausgefallenen Niederschlag. Mach wurde. Man nutschte ab, stellte das Filtrat mit 1N HCl auf pH=8 und isolierte den ausgefallenen Niederschlag. Mach wurde. Man nutschte ab, stellte das Filtrat mit 1N HCl auf pH=8 und isolierte den ausgefallenen Niederschlag. Mach wurde. Man nutschte ab, stellte das Filtrat mit 1N HCl auf pH=8 und isolierte den ausgefallenen Niederschlag. Mach wurde. Man nutschte ab, stellte das Filtrat mit 1N HCl auf pH=8 und isolierte den ausgefallenen Niederschlag. Mach wurde.
- 10      Trocknen am Hochvakuum erhielt man 0.22 g (35%) 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: > 280°C (Zers.). Diese wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 3 ml 2N methanolischer HCl versetzt. Vom ausgefallenen Niederschlag wurde abfiltriert und dieser getrocknet. Man erhielt 0.13 g 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid Hydrochlorid (1:3) als leicht beige Kristalle; Smp.: 197°C (Zers.).

**Beispiel 43**4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 2.5 g (0.007 Mol) 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden mit 80 ml Ethylamin 20 Std. in einem Autoklaven bei 160°C gerührt. Man liess das restliche Ethylamin verdampfen und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:2, dann 2:3 und schliesslich 1:1. Die dabei erhaltenen 0.67 g eines braunen Oels wurden in 200 ml 1N NaOH suspendiert, abgenutscht und das Filtrat mit 1N HCl neutralisiert. Man nutschte erneut ab, sättigte das Filtrat mit NaCl und extrahierte mit Essigester. Die organische Phase wurde getrocknet. Man erhielt 0.055 g (2.5%) 4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als hellbraune Kristalle: MS(ISN): m/e = 320 ( $C_{14}H_{18}N_5O_2S$ ).

**Beispiel 44**4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 2.5 g (0.007 Mol) 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden mit 80 ml Dimethylamin 70 Std. in einem Autoklaven bei 160°C gerührt. Man liess das restliche Dimethylamin verdampfen und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:1, dann 2:1 und schliesslich 3:1. Die polaren Fraktionen wurden noch zweimal auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 2:3 und 1:1 als Laufmittel chromatographiert. Man erhielt 0.175 g (8%) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle: MS(ISP): m/e = 322 ( $C_{14}H_{20}N_5O_2S^+$ ).

**Beispiel 45**4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 5.1 g (0.0125 Mol) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 100 ml flüssigem Ethylamin in einem Autoklaven 24 Std. bei 150°C gerührt. Man liess das Ethylamin verdampfen, löste den Rückstand in Ethanol, versetzte mit 5 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 1:2, dann 1:1 und schliesslich 2:1. Man erhielt 1.16 g eines braunen Feststoffes, welche in 500 ml 1N NaOH suspendiert wurden. Man filtrierte ab, stellte das Filtrat auf pH=8, filtrierte erneut ab und extrahierte das Filtrat mit Essigester. Man vereinigte das Nutschengut der letzten Filtration mit der Essigesterphase, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 2:1. Man erhielt 0.22 g braungefärbten Feststoff, der in 20 ml 1N NaOH suspendiert wurde. Es wurde erneut filtriert, das Filtrat mit 1N HCl auf pH=8 gestellt und das ausgefallenen Produkt abgenutscht. Man erhielt 0.14 g (3%) 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 212-215°C (Zers.).

**Beispiel 46**4-Amino-N-(2-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

- 0.5 g (0.0014 Mol) 4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 0.05 g Pd/C versetzt und 1 Std. unter Normaldruck mit Wasserstoffgas hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab.

EP 0 815 861 A1

tor, engte ein und löste den Rückstand in 10 ml 1N NaOH, filtrierte und stellte dann das Filtrat mittels 1N HCl auf pH=8. Der langsam ausfallende Niederschlag wurde abgenutscht, nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 0.22 g (57%) 4-Amino-N-(2-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als weisse Kristalle; Smp.: > 261°C (Zers.).

5

Beispiel 47

4-Amino-N-(2,6-bis-dimethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

10 0.81 g (0.002 Mol) 4-Amino-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 30 ml Dimethylamin in einem Autoklaven 45 Std. bei 160°C gerührt. Man liess das überschüssige Dimethylamin verdampfen, löste den Rückstand in einer Mischung aus Methanol und Essigester, versetzte mit 1 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 1:3 und dann 1:2. Nach Trocknen am Hochvakuum erhielt man 0.67 g (100%) 4-Amino-N-(2,6-bis-dimethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als beige Kristalle; Smp.: 157-160°C (Zers.).

15

Beispiel 48

N-(2,6-Bis-methylamino-pyridin-4-yl)-4-chlor-benzolsulfonamid Dihydrochlorid

20 3.0 g (0.012 Mol) 4-Amino-2,6-dibrom-pyridin wurden in 60 ml Pyridin gelöst, mit 2.76 g (0.013 Mol) 4-Chlor-benzolsulfochlorid versetzt und 5 Std. bei 60°C gerührt. Nach Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100 ml 1N HCl aufgenommen, zweimal mit je 100 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:4 und dann 1:1 chromatographiert. Man erhielt 4.4 g (87%) 4-Chlor-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als gelbe Kristalle. Zu analytischen Zwecken wurden 0.2 g (0.0005 Mol) aus tert-Butylmethylether umkristallisiert; Smp.: 203-205°C.

25

0.50 g (0.0017 Mol) 4-Chlor-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 35 ml flüssigem Methylamin mit 0.025 g Cu-Pulver in einem Autoklaven 18 Std. bei 80°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in 50 ml Wasser, stellte den pH-Wert auf 8 und extrahierte dreimal mit je 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man engte ein und suspendierte den Rückstand in 1N NaOH. Nach Filtration wurde das klare Filtrat mit NaCl gesättigt und mit 1N HCl angesäuert bis pH 1. Dabei fiel ein beiger Niederschlag aus, der isoliert wurde. Man erhielt 0.24 g (50%) N-(2,6-Bis-methylamino-pyridin-4-yl)-4-chlor-benzolsulfonamid Dihydrochlorid als beige Kristalle; Smp.: > 170°C (Zers.).

35

Beispiel 49

3-Chlor-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

40 2.0 g (0.0079 Mol) 4-Amino-2,6-dibrom-pyridin wurden in 24 ml Pyridin gelöst, mit 2.5 g (0.012 Mol) 3-Chlor-benzolsulfochlorid versetzt und 5 Std. bei 60°C gerührt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100 ml 1N HCl aufgenommen, zweimal mit je 100 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:2, dann 1:1 und schliesslich 2:1 chromatographiert. Man erhielt 2.12 g (63%) 3-Chlor-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als gelbe Kristalle; Smp.: 187-189°C.

45

1.0 g (0.0023 Mol) 3-Chlor-N-(2,6-dibrom-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 35 ml flüssigem Methylamin in einem Autoklaven 18 Std. bei 160°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in Wasser, stellte den pH-Wert auf 8 und extrahierte dreimal mit je 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde eingeeengt und der Rückstand auf Kieselgel mit zuerst Essigester/Hexan 2:1, dann Essigester pur und zuletzt Essigester/Methanol 1:1 chromatographiert. Anschliessend wurde die Produktfraktion erneut mit Hexan/Essigester 1:1 auf Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 0.165 g (22%) 3-Chlor-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als leicht rötliche Kristalle. 0.13 g (0.0004 Mol) davon wurden in 20 ml 1N NaOH suspendiert, filtriert und das klare Filtrat mit 1N HCl auf pH 8 gestellt. Der dabei ausgetallene Niederschlag wurde abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 0.11 g (15%) 3-Chlor-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid; Smp.: 133°C (Zers.).

55

5 Smp.: >260°C.

0.15 g (0.00045 Mol) N-[4-(1H-Indol-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in 4 ml 1N NaOH gelöst und 1 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen stellte man mit 0.1N HCl auf pH 6 und filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Das Nutschengut wurde mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Anschliessend chromatographierte man auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:1. Man erhielt 0.085 g (66%) 4-Amino-N-(1H-Indol-4-yl)-benzolsulfonamid als weissen amorphen Feststoff; Smp.: 215°C.

### Beispiel 53

#### 10 4-Amino-N-(2-methylamino-6-trifluormethyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid

15 0.15 g (0.00076 Mol) 4-Amino-2-chlor-6-trifluorpyridin wurden in 4 ml Pyridin gelöst, mit 0.26 g (0.0015 Mol) 4-Acetamino-benzolsulfochlorid versetzt und 20 Std. bei 60°C gerührt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 10 ml 1N HCl aufgenommen, zweimal mit je 20 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde vom Lösungsmittel befreit und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 0.20 g (67%) N-[4-(2-Chlor-6-trifluormethyl-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid als orange-gelbe Kristalle; MS(ISP): m/e = 394 ( $C_{14}H_{12}ClF_3N_3O_3S^+$ ).

20 0.20 g (0.0005 Mol) N-[4-(2-Chlor-6-trifluormethyl-pyridin-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-acetamid wurden in einem Gemisch aus 5 ml 1N NaOH und 5 ml Dioxan gelöst und 5 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen destillierte man das Dioxan ab, stellte man mit 0.1N HCl auf pH 6, extrahierte die wässrige Phase mit Essigester, wusch mit ges. Kochsalzlösung gegen und trocknete die org. Phase über  $Na_2SO_4$ . Anschliessend chromatographierte man auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:4. Man erhielt 0.06 g (34%) 4-Amino-N-(2-chlor-6-trifluormethyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als hellgelbe Kristalle; Smp.: 179-181°C.

25 0.052 g (0.00015 Mol) 4-Amino-N-(2-chlor-6-trifluormethyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid wurden in 30 ml 8M Methylamin in Ethanol in einem Autoklaven 80 Std. bei 135°C gerührt. Man liess das Methylamin verdampfen, löste den Rückstand in Ethanol, versetzte mit 2 g Kieselgel, engte ein und chromatographierte den Rückstand auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:2. Man erhielt 0.036 g (70%) 4-Amino-N-(2-methylamino-6-trifluormethyl-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid als farblose Kristalle; Smp.: > 68°C (Zers.).

### 30 Beispiel A

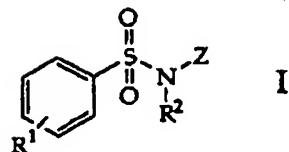
Es werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

	mg/Tablette
35 Wirkstoff	100
Lactose pulv.	95
40 Maissstärke weiss	35
Polyvinylpyrrolidon	8
Na-carboxymethyl-	10
stärke	
45 Magnesiumstearat	2
Tablettengewicht	250

### Patentansprüche

#### 50 1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

55

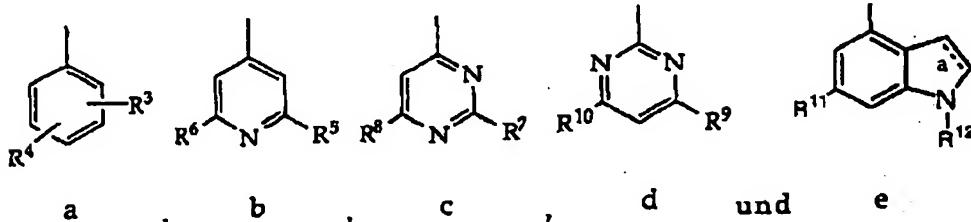


10

worin

Z eine substituierte Phenyl-, substituierte Pyridyl-, substituierte Pyrimidyl- und substituierte Indolylgruppe der Formeln a-e

15



25

worin

R¹ Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl;

30 R² Wasserstoff oder niederes Alkyl;

R³ Wasserstoff, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, CF₃, niederes Alkoxy oder Halogen;

R⁴ Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen;

R⁵ Wasserstoff, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy oder Halogen;

35 R⁶ niederes Alkyl, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, Halogen oder CF₃;

R⁷ Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylsulfanyl, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;

R⁸ Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, niederes

Alkylsulfanyl, Halogen, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;

40 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander niederes Alkoxy oder niederes Alkylamino;

R¹¹ Wasserstoff oder Halogen;

R¹² Wasserstoff oder niederes Alkyl, und

a gegebenenfalls eine Doppelbindung bedeuten

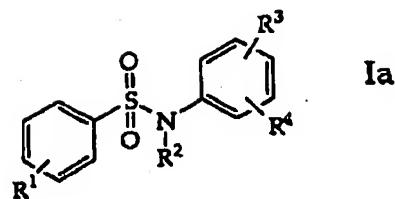
mit der Massgabe, dass R⁷ und R⁸ nicht gleichzeitig Methoxy bedeuten,

45 sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze als therapeutische Wirkstoffe gegen zentralnervöse Störungen bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 bei Psychosen, Schizophrenie, manischen Depressionen, Depressionen, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Parkinson'scher Krankheit, amyotropher Lateralsklerose, Alzheimer'scher Krankheit und Huntington'scher Krankheit.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel Ia aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I gemäss Ansprüchen 1 und 2,

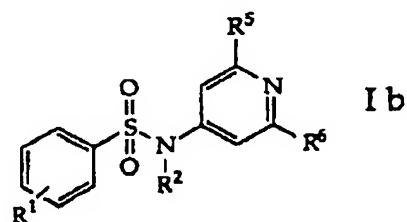
55



10 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel Ib aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I gemäss Ansprüchen  
1 und 2,

15

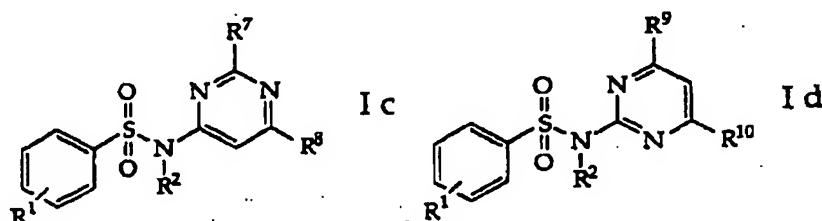


25

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

5. Verwendung von Verbindungen der Formeln Ic und Id aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I gemäss  
Ansprüchen 1 und 2,

30

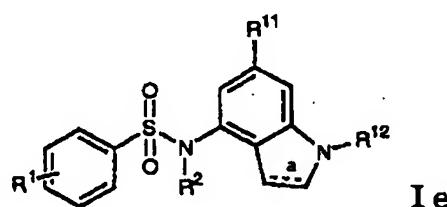


40

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

- 45
6. Verwendung von Verbindungen der Formel Ie aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I gemäss Ansprüchen  
1 und 2,

50



55

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und a die in Formel I angegebene Bedeutung haben.

7. Verwendung von

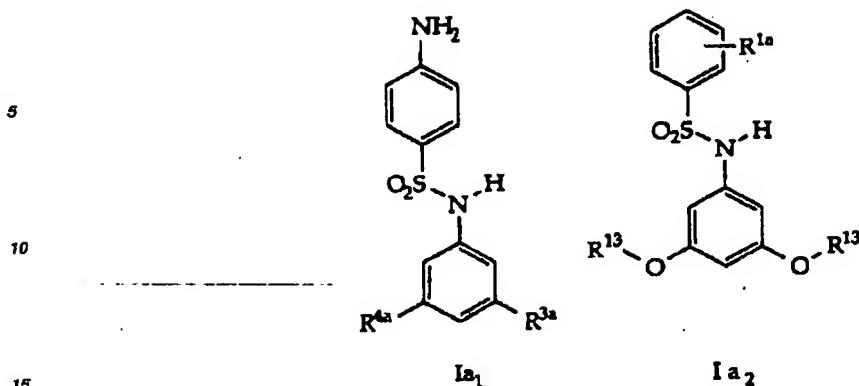
4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
5 4-Amino-N-(6-ethylamino-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
10 4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-N-methyl-benzolsulfonamid;  
15 4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-azetidin-1-yl-6-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
20 4-Amino-N-(6-methylamino-2-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(2-brom-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
25 4-Amino-N-(2,6-bis-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamide;  
4-Amino-N-(2-ethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid und  
4-Amino-N-(2-dimethylamino-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid  
30 4-Amino-N-(2,6-bis-ethylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-chlor-benzolsulfonamid;  
N-(2,6-Bis-methylamino-pyrimidin-4-yl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid;  
35 4-Amino-N-(2-methyl-6-methylamino-pyridin-4-yl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(3,5-dimethoxy-phenyl)-benzolsulfonamid;  
4-Amino-N-(3,5-dichlor-phenyl)-benzolsulfonamid;  
40 4-Amino-N-(3,5-dibrom-phenyl)-benzolsulfonamid und  
4-Amino-N-(1H-indol-4-yl)-benzolsulfonamid  
gemäss Ansprüchen 1 - 6.

8. Verbindungen der Formeln Ia<sub>1</sub> und Ia<sub>2</sub> aus der Gruppe der Verbindungen der Formel Ia aus Anspruch 3,

45

50

65



warin

- 20
- $R^{1a}$  3-Trifluormethyl, 3-Halogen oder 4-Halogen;
  - $R^{3a}$  Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, Amino oder niederes Alkylamino;
  - $R^{4a}$  Amino oder niederes Alkylamino und
  - $R^{13}$  niederes Alkyl bedeuten,

25

mit der Einschränkung, dass, wenn  $R^{4a}$  Amino bedeutet,  $R^{3a}$  von Wasserstoff verschieden ist,  
sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

30

9. Verbindungen der Formel  $Ia_1$  gemäß Anspruch 8, worin

- $R^{3a}$  Wasserstoff, Amino oder Methylamino;
- $R^{4a}$  Amino oder Methylamino bedeuten;

sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

35

10. Verbindung der Formel  $Ia_2$  gemäß Anspruch 8, worin

- $R^{1a}$  3-Trifluor-methyl;
- $R^{13}$  Methyl bedeuten;

sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

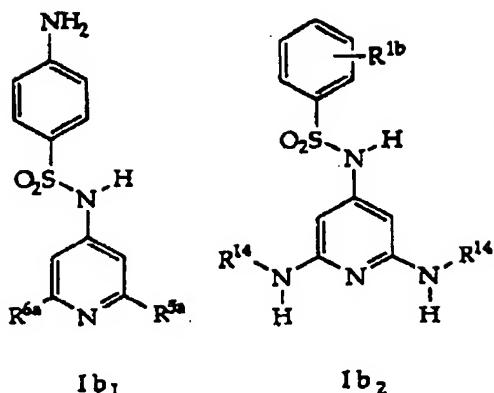
40

11. Verbindungen der Formeln  $Ib_1$  und  $Ib_2$  aus der Gruppe der Verbindungen der Formel  $Ib$  aus Anspruch 4,

45

50

55



worin

R<sup>1b</sup> 4-Halogen, 3-Halogen oder 3-Trifluormethyl;

R<sup>5a</sup> Wasserstoff, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino oder Halogen;

R<sup>6a</sup> niederes Alkyl, CF<sub>3</sub>, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, oder Halogen und

R<sup>14</sup> niederes Alkyl bedeuten, mit der Einschränkung, dass, wenn R<sup>6a</sup> Halogen bedeutet, R<sup>5a</sup> von

Wasserstoff verschieden ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

12. Verbindungen der Formeln Ib<sub>1</sub> gemäß Anspruch 11, worin

R<sup>5a</sup> Wasserstoff, Methylamino, Ethylamino, di-Methylamino, Chlor oder Brom und

R<sup>6a</sup> Methyl, Methylamino, Ethylamino, di-Methylamino oder Brom bedeuten,

mit der Einschränkung, dass wenn R<sup>6a</sup> Brom bedeutet, R<sup>5a</sup> von Wasserstoff verschieden ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

13. Verbindungen der Formeln Ib<sub>2</sub> gemäß Anspruch 11, worin

R<sup>1b</sup> 4-Chlor, 3-Chlor oder 3-Trifluor-methyl;

R<sup>14</sup> Methyl bedeuten;

sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

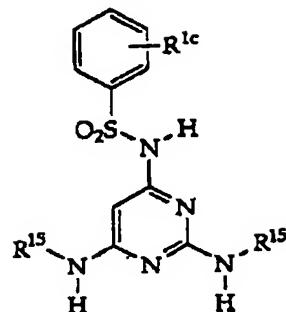
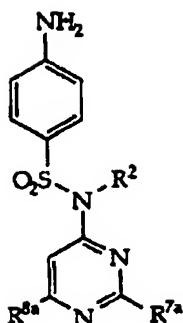
14. Verbindungen der Formeln Ic<sub>1</sub> und Ic<sub>2</sub> aus der Gruppe der Verbindungen der Formel Ic aus Anspruch 5,

45

50

55

5

Ic<sub>1</sub>Ic<sub>2</sub>

20

worin

R<sup>1c</sup> Wasserstoff, 4-Halogen, 4-niederes Alkyl, 3-Halogen, 3-Trifluormethyl;

R<sup>2</sup> Wasserstoff oder niederes Alkyl;

R<sup>7a</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;

25

R<sup>8a</sup> Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl und

R<sup>15</sup> niederes Alkyl bedeuten,

30

mit der Einschränkung, dass, wenn R<sup>7a</sup> di-niederes Alkylamino bedeutet, R<sup>8a</sup> von niederm Alkoxy und von di-niedem Alkylamino verschieden ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**15. Verbindungen der Formel Ic<sub>1</sub> gemäß Anspruch 14, worin**

R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methyl;

35

R<sup>7a</sup> Amino, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, iso-Propylamino, Dimethylamino, Mercapto, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl;

R<sup>8a</sup> Amino, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, iso-Propylamino, Dimethylamino, Benzylamino, Methoxy, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl bedeuten,

40

mit der Einschränkung, dass, wenn R<sup>7a</sup> Dimethylamino bedeutet, R<sup>8a</sup> von Dimethylamino und Methoxy verschieden ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**16. Verbindungen der Formel Ic<sub>2</sub> gemäß Anspruch 14, worin**

R<sup>1c</sup> Wasserstoff, 4-Fluor, 4-Chlor, 4-Methyl, 4-t. Butyl, 3-Chlor, 3-Trifluormethyl und

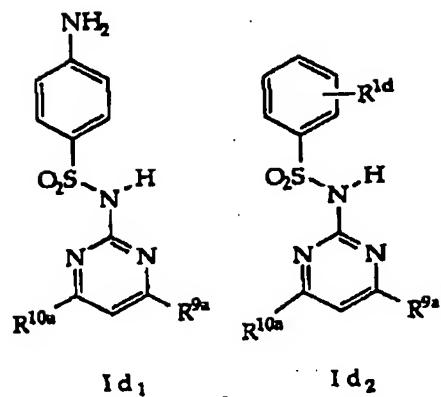
R<sup>15</sup> Methyl bedeuten;

sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

50

**17. Verbindungen der Formeln Id<sub>1</sub> und Id<sub>2</sub> aus der Gruppe der Verbindungen der Formel Id aus Anspruch 5 ,**

55

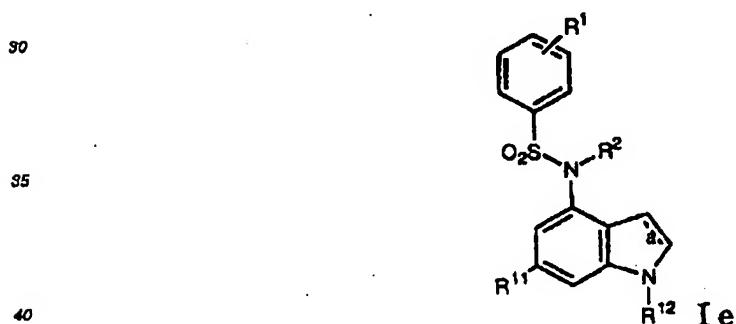


20                  wobei

$\text{R}^{1\text{d}}$             3-Trifluormethyl, 4-Trifluormethyl, 3-Halogen oder 4-Halogen und  
 $\text{R}^{\text{9a}}$  und  $\text{R}^{10\text{a}}$  niederes Alkylamino bedeuten,

25                  sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

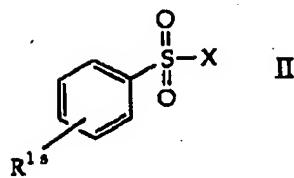
18. Verbindungen der Formel Ie aus Anspruch 6,



45                  worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  und a die in Formel I angegebene Bedeutung haben.

46                  19. Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung und/oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 8 - 18 und mindestens ein therapeutisch inertes Excipient.

50                  20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 8 - 18 und ihrer Salze aus einer Verbindung der Formel II,



10

worin

R&lt;sup&gt;1&lt;/sup&gt; die für R&lt;sup&gt;1&lt;/sup&gt; angegebene Bedeutung hat oder geschütztes Amino und

15

X Halogen oder -NH<sub>Y</sub> bedeuten, und Y für ein Alkalimetall, beispielsweise Natrium oder Kalium, steht,  
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II, in der X Halogen bedeutet,

20

a) mit einer Verbindung der Formel

25

30

worin

R&lt;sup&gt;3&lt;/sup&gt; Wasserstoff, niederes Alkoxy, Halogen, geschütztes Amino oder geschütztes niederes Alkylamino und

35

R&lt;sup&gt;4&lt;/sup&gt; geschütztes Amino oder geschütztes niederes Alkylamino

bedeuten, umsetzt und die Aminoschutzgruppen abspaltet; oder

40

b) mit einer Verbindung der Formel

45

50

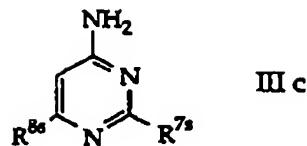
worin

R&lt;sup&gt;5&lt;/sup&gt; Halogen und

55

R<sup>6</sup> Halogen, niederes Alkyl oder CF<sub>3</sub> bedeuten, umsetzt und das Reaktionsprodukt gegebenenfalls mit  
niederdem Alkylamin oder di-niederdem Alkylamin behandelt und die Aminoschutzgruppe abspaltet ;  
oder

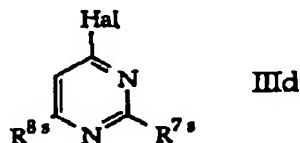
c) mit einer Verbindung der Formel



worin

**R<sup>7a</sup>** Mercapto und  
**R<sup>8a</sup>** Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Benzylamino, niederes Alkoxy, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl bedeuten, umsetzt und gegebenenfalls die Aminoschutzgruppe abspaltet, oder

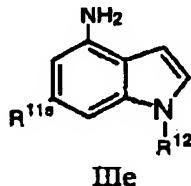
d) eine Verbindung der Formel II, in der X-NHY bedeutet, zunächst mit einer Verbindung der Formel



worin

**R<sup>7a</sup>** Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Pyrrolidin-1-yl oder Azetidin-1-yl und  
**R<sup>8a</sup>** Halogen bedeuten, umsetzt, und dann das Reaktionsprodukt gegebenenfalls mit einem niederen  
 Alkylamin, di-niederen Alkylamin, Azetidin, Pyrrolidin oder einem Alkoholat behandelt; oder

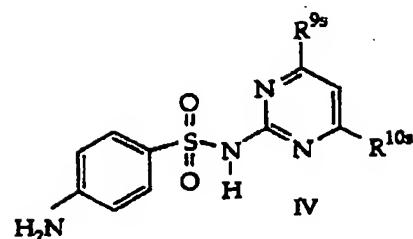
e) eine Verbindung der Formel II, in der X Halogen bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



worin

$R^{116}$  Wasserstoff oder Halogen und  $R^{12}$  Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, umsetzt und anschliessend gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel I reduziert, worin a keine Doppelbindung bedeutet, oder dadurch, dass man

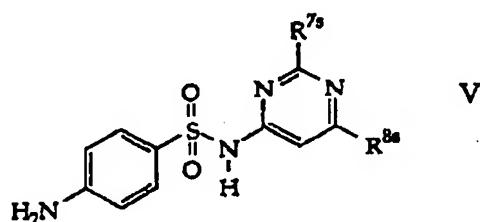
f) eine Verbindung der Formel



worin

15 R<sup>9a</sup> und R<sup>10a</sup> niederes Alkoxy bedeuten, mit einem niederen Alkylamin umsetzt, oder

g) ein Sulfadimethoxin der Formel V



30 worin

R<sup>7a</sup> und R<sup>8a</sup> niederes Alkoxy bedeuten, mit einem niederen Alkylamin umsetzt und

35 h) erwünschtentals eine Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt.

21. Verbindungen nach einem der Ansprüche 8 - 18, sofern durch ein Verfahren nach Anspruch 20 oder ein dazu äquivalentes Verfahren hergestellt.

40 22. Verbindungen nach einem der Ansprüche 8 - 18 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe, im Speziellen zur Bekämpfung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen.

23. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 8 - 18 als therapeutische Wirkstoffe.

45 24. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 8 - 18 bei der Bekämpfung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen wie Psychosen, Schizophrenie, manischen Depressionen, Depressionen, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Parkinson'scher Krankheit, amyotropher Lateralsklerose, Alzheimer'scher Krankheit und Huntington'scher Krankheit bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
Übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 97 10 9984

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSEFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CLS)
D, X	WO 92 14456 A (SHAPIRO) 3.September 1992 * claim 2, page 103-105, especially page 104, line 35 *	1-3,7	A61K31/505 A61K31/44 A61K31/40 A61K31/63 A61K31/18 C07D213/76 C07D209/48 C07D239/58 C07D239/48 C07C311/44 C07C311/21
<b>UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE</b> Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen. Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche: <b>Siehe Ergänzungsblatt C</b>			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG		27. Oktober 1997	Hair, J
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : rechtsschützbare Offenbarung P : Zeitschriftenzettel			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument U : aus anderen Gründen angeführtes Dokument S : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



**UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE**

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.

Vollständig recherchierte Patentansprüche:

Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 1-24

Nicht recherchierte Patentansprüche:

Grund für die Beschränkung der Recherche: Wegen der grossen Zahl der Verbindungen, die die Formel in Anspruch 1 theoretisch definiert, wurde die Recherche aus ökonomischen Gründen beschränkt. Die Recherche beschränkte sich auf den Beispielen und das allgemeine erforderliche Konzept.